

Anwendungen der Olefinmetathese in der Synthese von Azazuckern

Vorgelegt von
Diplom-Chemikerin
Ulrike Voigtmann
aus Berlin

vom Fachbereich 5 – Chemie
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

Genehmigte Dissertation

Promotionsausschuß:

Vorsitzender:	Prof. Dr. J. Starnick
Berichter:	Prof. Dr. S. Blechert
	Prof. Dr. D. Schumann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 06. 2000

Berlin 2000

D 83

Abstract

Voigtmann, Ulrike

Anwendungen der Olefinmetathese in der Synthese von Azazuckern

Polyhydroxylierte Derivate monocyclischer und bicyclischer stickstoffhaltiger Ringsysteme, wie z.B. Piperidine, Azepane, Indolizidine und Chinolizidine werden als Azazucker bezeichnet. Azazucker ziehen aufgrund ihrer Fähigkeit, Glycosidasen und Glycosyltransferasen zu inhibieren und der damit verbundenen potentiell antibakteriellen, antiviralen, cytostatischen und antidiabetischen Wirkung, beträchtliche Aufmerksamkeit auf sich. Die Schaffung neuer, effizienter Zugänge zu Verbindungen dieses Typs ist somit sehr interessant und möglicherweise von großem Nutzen.

Im ersten Teil der Arbeit konnte, unter Anwendung der Ringschlußmetathese als Schlüsselschritt, ein effizienter und variabler Zugang zu Piperidinen des Isofagomintyps geschaffen werden. Die Funktionalisierung der Doppelbindung via OsO_4 -katalysierte *cis*-Dihydroxylierung ermöglichte die Darstellung von diastereomerenreinem galacto-Isifagomin und allo-Isifagomin.

Versuche zur Synthese enantiomerenreiner Derivate im Zuge einer kinetischen Racematspaltung via Asymmetrischer Dihydroxylierung nach Sharpless ergaben Enantiomerenüberschüsse von 16-50 %.

Im zweiten Teil der Arbeit konnte ein variabler Zugang zu verschiedenen Arten von Azazuckern geschaffen werden. Ausgehend von dem einfachen Synthesebaustein (1*R*,3*S*)-(+)-*cis*-4-Cyclopenten-1,3-diol-1-acetat konnte über eine Pd^0 -katalysierte Allylierung und anschließende Ringöffnung-Ringschluß-Tandemmetathese ein definiert konfiguriertes Tetrahydropyridin als breit einsetzbares Schlüsselintermediat aufgebaut werden. Die über einen Chiralitätstransfer eingeführten Stereozentren wurden in der Synthese eines polyhydroxylierten Piperidins, eines Indolizidins und eines Chinolizidins zum selektiven Aufbau von bis zu drei neuen Stereozentren genutzt. Desweiteren wurde der Einfluß von Schutzgruppen auf die Gleichgewichtslage der Ringumlagerung untersucht.

Durch die Erweiterung des Konzeptes der rutheniumkatalysierten Ringumlagerung auf Cyclopentene mit substituierter Alkenylseitenkette gelang die Darstellung von definiert konfigurierten *cis* oder *trans* α,α' -disubstituierten Tetrahydropyridinen. Eine Differenzierung der Umlagerungsgeschwindigkeiten zweier Diastereomere wurde dabei nicht beobachtet. Das Umlagerungsprodukt wurde durch basenkatalysierte Isomerisierung und stereoselektive Dihydroxylierung in ein neues, enantiomerenreines, hochfunktionalisiertes Indolizidin-Azazuckeranalogon überführt.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert in der Zeit von November 1996 bis Juni 2000 am Institut für organische Chemie der Technischen Universität Berlin angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert danke ich für die interessante Themenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und viele wertvolle Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. Dieter Schumann danke ich für die Übernahme der zweiten Berichterstattung.

Bei den Kollegen im Arbeitskreis bedanke ich mich für das gute Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft. Besonders hervorgehoben seien hier Thomas von Schrader, Dr. Matthias Schuster und Dr. Roland Stragies, die durch wertvolle Diskussionen sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen zahlreichen Praktikanten, im besonderen Saskia Zemolka, danke ich für ihr Interesse und ihr Engagement.

Mein Dank gilt weiterhin allen Mitarbeitern des Instituts für Organische Chemie.

Jan Jiricek, Stephan C. Schürer, Thomas von Schrader und Christian Stapper danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit sowie die damit verbundene konstruktive Kritik.

Inhalt

I Theoretischer Teil

Kapitel 1 Allgemeine Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik der Kohlenhydrate	1
1.2. Therapeutisches Potential von Enzyminhibitoren	1
1.3. Mechanismus der Glycosylhydrolase- und Glycosyltransferaseenzyme	3
1.4. Glycosidaseinhibitoren	5
1.4.1. Irreversible Glycosidaseinhibitoren	5
1.4.2. Reversible Glycosidaseinhibitoren	6
1.5. Basische Zuckeranaloga - Azazucker als Glycosidaseinhibitoren	8
1.5.2. Azepane	10
1.5.3. Pyrrolizidine, Indolizidine und Chinolizidine	10
1.6. Zielsetzung	13

Kapitel 2 Darstellung von Piperidinen und Azepanen vom Isofagomintyp

2.1. Einleitung	14
2.2. Ringschlußmetathese (RCM)	14
2.2.1. Mechanismus der Ringschlußmetathese	14
2.2.2. Metallalkyridenkomplexe als RCM-Katalysatoren	15
2.3. Synthese von Piperidinen des Isofagomintyps	16
2.3.1. Synthesekonzept	16
2.3.2. Synthese des Metathesevorläufers und Ringschlußmetathese	17
2.3.3. Studien zur diastereo- und enantioselektiven Synthese von galacto- und allo-Isofagomin	19
2.3.4. Studien zur Darstellung von Isofagomin	24
2.4. Synthese von Azepanen des Isofagomintyps	25
2.4.1. Synthesekonzept	25
2.4.2. Synthese des Metathesevorläufers und Ringschlußmetathese	25
2.4.3. Funktionalisierung des Tetrahydroazepins 78	26
2.5. Zusammenfassung und Ausblick	27

Kapitel 3

Darstellung enantiomerenreiner Piperidin-, Indolizidin- und Chinolizidin-Azazucker via rutheniumkatalysierter Ringumlagerung

3.1. Einleitung	29
3.2. Eine neue Ringöffnung-Ringschluß-Tandemmetathese als Schlüsselschritt	29
3.2.1. Neuere Entwicklungen in der Olefinmetathese	29
3.2.2. Mechanismus der rutheniumkatalysierten Ringumlagerung	31
3.3. Darstellung von polyhydroxylierten Piperidinen, Indolizidinen und Chinolizidinen	32
3.3.1. Synthesekonzept	32
3.3.2. Stereoselektive Synthese des Metathesevorläufers und Ringumlagerung zum Schlüsselintermediat 102 (98)	33
3.3.3. Diastereoselektive Überführung des Schlüsselintermediats 102 in das Piperidin 95 mit funktionalisierter Seitenkette	34
3.3.4. Diastereoselektive Überführung des Schlüsselintermediats 102 in das Chinolizidin 96	34
3.3.5. Diastereoselektive Überführung des Schlüsselintermediats 102 in das Indolizidin 97	36
3.3.6. Diastereoselektive Überführung des Schlüsselintermediats 102 in das Indolizidin 121	38
3.4. Zusammenfassung und Ausblick	39

Kapitel 4

Darstellung α,α' -disubstituierter enantiomerenreiner Piperidine und abgeleiteter Indolizidin- und Chinolizidinazazucker via rutheniumkatalysierter Ringumlagerung

4.1. Einleitung	40
4.2. Synthesekonzept	40
4.3. Synthese des Metathesevorläufers und rutheniumkatalysierte Ringumlagerung	41
4.4. Diastereoselektive Überführung des Umlagerungsproduktes 137 in das Indolizidin 145	43
4.5. Studien zur Darstellung des hochfunktionalisierten Chinolizidins 148	44
4.6. Zusammenfassung und Ausblick	45

II Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen	47
2. Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten	48
2.2. Experimenteller Teil zu Kapitel 2	48
2.3. Experimenteller Teil zu Kapitel 3	60
2.4. Experimenteller Teil zu Kapitel 4	79

III Abkürzungen

IV Literatur

I Theoretischer Teil

Kapitel 1 Allgemeine Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik der Kohlenhydrate

Kohlenhydrate sind die weitestverbreiteten natürlich vorkommenden organischen Verbindungen.¹ Über $\frac{2}{3}$ des Kohlenstoffs der Biosphäre ist in Kohlenhydraten, hauptsächlich in Cellulose, gebunden.² Neben ihrer Funktion als Energiespeicher sind sie wichtige Grundbausteine von Zellwänden und Geweben. Komplexe Kohlenhydrate und insbesondere deren Konjugate wie Glycoproteine und Glycolipide spielen als Struktur- und Informationsträger eine bedeutende Rolle. So sind auf der Zelloberfläche anzutreffende Oligosaccharidbestandteile von Glycokonjugaten an unterschiedlichen biochemischen Erkennungsprozessen beteiligt. Dazu gehören Wachstum, Entwicklung, Immunabwehr, Infektion, Zelladhäsion, Metastase und Signalübertragung.³ Oligosaccharide sind aufgrund der Polyfunktionalität ihrer Monomere in der Lage, effizient die riesigen Datenmengen zu kodieren, die für diese Erkennungsprozesse benötigt werden. Die an der Biosynthese und am Abbau beteiligten Enzyme werden übergeordnet als Glycosidasen und Glycosyltransferasen bezeichnet. Diese Glycoenzyme spielen bei Stoffwechselkrankheiten, z.B. bei Diabetes, und einigen unerwünschten, krankheitsfördernden Erkennungsprozessen, wie Influenza, Metastasenbildung und HIV, eine wichtige Rolle³ und sind somit interessante Ziele für die Entwicklung von Inhibitoren für die medizinische Therapie.

1.2. Therapeutisches Potential von Enzyminhibitoren

Die Entdeckung zahlreicher natürlich vorkommender Zuckeranaloga mit Glycosidasen inhibierenden Eigenschaften führte zu einem großen weltweiten Interesse an der Synthese dieser Verbindungen. Die Entwicklung von Therapeutika auf Kohlenhydratbasis schreitet jedoch vergleichsweise langsam voran. Dies liegt zum einen daran, daß die molekularen Details der Erkrankungsprozesse noch nicht vollständig verstanden sind, zum anderen an den unerwünschten physikalisch-chemischen Eigenschaften (schlechte Bioverfügbarkeit, Toxizität) der Zucker bei ihrer Verwendung als Medikament.^{1,4}

Ein seit langem bekannter Glycosidaseinhibitor und erfolgreiches Therapeutikum für Diabetes mellitus, Acarbose **1** (ein herausragender α -Amylaseinhibitor ($K_i = 0.006 \text{ nM}$)), wird bei der Bayer AG durch Fermentation hergestellt und weltweit unter dem Namen Glucobay[®] vertrieben.⁴ Nach der Entdeckung der inhibitorischen Aktivität von 1-Deoxynojirimycin (siehe Kapitel 1.5.1.) wurde

anhand der Synthese zahlreicher Analoga ein wirksamerer α -Glucosidaseinhibitor gesucht. Dabei fand man mit N-Hydroxyethyl-1-deoxynojirimycin **2** einen wesentlich aktiveren α -Glucosidaseinhibitor, der der Behandlung nicht insulinabhängiger Patienten dient und unter dem Namen Miglitol® (Bayer) vertrieben wird.⁴

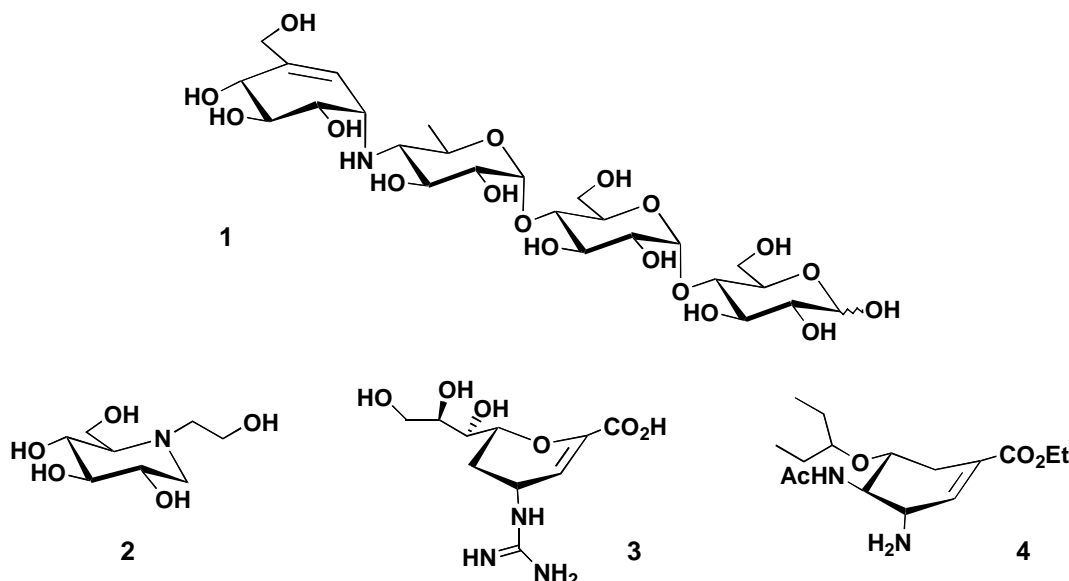


Abbildung 1 Glycosidaseinhibitoren als Therapeutika

Neuraminsäurehaltige Glycokonjugate spielen im gesamten Organismus bei einer Reihe physiologischer und pathologischer Vorgänge wie z.B. Immunabwehr, Migration und Homing von Leukozyten, Metastasenbildung sowie dem Eindringen von Pathogenen, eine zentrale Rolle.⁵ Bekanntestes Beispiel für eine neuraminsäurevermittelte Zell/Virus-Interaktion ist die Influenza Infektion. Zwei die Influenza-Neuraminidase A hemmende Wirkstoffe (Zanamivir **3**, Glaxo Wellcome und GS4104 **4**, Hoffmann-La Roche) erlangten hier im vergangenen Jahr die Arzneimittelzulassung.⁶

In klinischen Studien befinden sich u.a. Swainsonin **5** zur Unterdrückung der Metastasenbildung, und 6-O-Butylcastanospermin **6** sowie N-Butyl-1-deoxynojirimycin **7** aufgrund ihrer Fähigkeit, Infektionen mit Retroviren zu unterdrücken. Allein oder in Kombination mit dem bekannten Medikament AZT wird ihre Wirksamkeit im Kampf gegen den AIDS verursachenden HI-Virus klinisch getestet.⁷

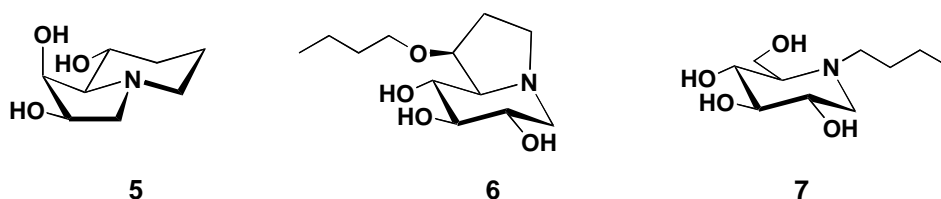


Abbildung 2 In klinischen Tests befindliche Glycosidaseinhibitoren

1.3. Mechanismus der Glycosylhydrolase- und Glycosyltransferaseenzyme

Der Mechanismus des enzymatischen Glycosyltransfers wurde im letzten Jahrzehnt umfassend untersucht.^{2,8,9} Interpretationen des Reaktionsmechanismus und Kristallstrukturanalysen von Enzym-Substrat-Komplexen bilden die Grundlage für den rationalen Entwurf selektiver und starker Inhibitoren.

Die Hydrolyse oder Alkoholyse von Glycosiden verläuft über eine nukleophile Substitution am gesättigten, anomeren Kohlenstoff des Zuckerbausteins mit Wasser, einem anderen Mono- oder Oligosaccharid, einem Nucleosiddiphosphat oder anderen Typen von Aglyconen. Der dabei freigesetzte Zucker bzw. das neugebildete Glycosid weisen entweder die gleiche Konfiguration wie das Substrat (Retention) oder seltener die entgegengesetzte Konfiguration (Inversion) auf. Daraus ergeben sich zwei Hauptklassen an Glycosidasen - die konfigurationserhaltenden, retentiven und die konfigurationsändernden, invertierenden. Die Klassifizierung von M. L. Sinnot^{2,10} unterscheidet weiterhin zwischen Furanosyl- und Pyranosyltransferasen. Im Falle der Pyranosyltransferasen ist es sinnvoll, die Enzyme anhand der bevorzugten Konformation am anomeren Kohlenstoffatom zu differenzieren. So akzeptiert eine konfigurationserhaltende α -Glycosidase in erster Linie ein α -Glycosid als Substrat und bildet ein neues α -Glycosid als Produkt. Gegenüber der unkatalysierten Reaktion werden Beschleunigungen von 10^{12} bis 10^{14} gemessen.¹¹

Der 1953 von Koshland vorgeschlagene Mechanismus der Wirkung retentiver Glycosidasen¹² hat sich trotz einzelner Verfeinerungen bewährt.⁵ Dieser Vorstellung entsprechend wird das Aglycon durch die Koordination des exocyclischen, glycosidischen Sauerstoffatoms mit einer sauren funktionellen Gruppe des Enzyms, der katalytischen Säure HA (Aminosäure im aktiven Zentrum des Enzyms), als Abgangsgruppe aktiviert (A).¹³

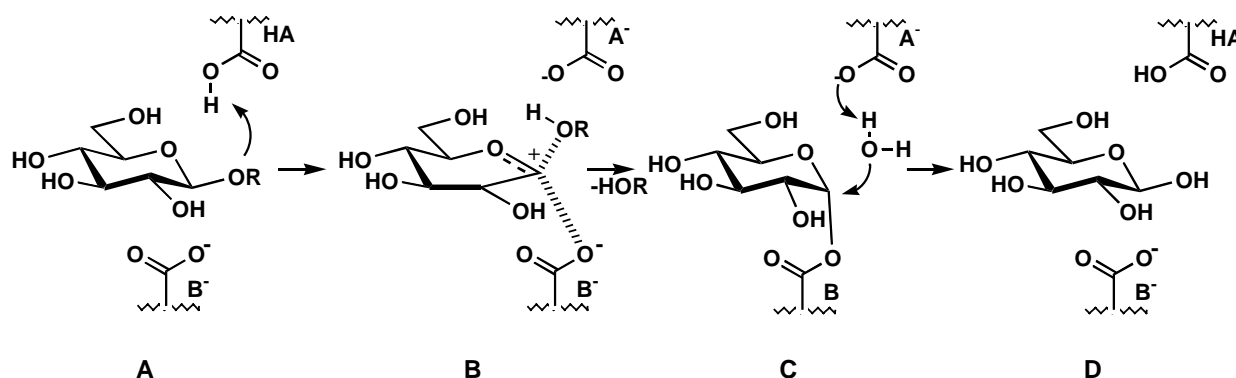


Abbildung 3 Mechanismus der retentiven Glycosidaseenzyme

Die Sesselkonformation der Substrate geht im Bereich des glycosidischen C-Atoms in eine annähernd planare, positiv geladene Struktur mit partiellem Doppelbindungscharakter (Oxycarbeniumion, **B**) über. Ein nukleophiler Angriff auf das glycosidische C-Atom durch eine Carboxylatgruppe, das katalytische Nukleophil B^- , von der anderen Seite des Pyranoseringes führt zur Bildung eines Glycosylesters (**C**).¹⁴ Die Frage, inwiefern Bindungsbruch und Bindungsbildung am anomeren Zentrum konzertiert verlaufen, ist noch nicht vollständig geklärt. Die Grenzfälle eines reinen S_N1 - oder S_N2 Mechanismus gelten jedoch als ausgeschlossen.¹⁵ Das Aglycon diffundiert dann vom aktiven Zentrum weg und wird durch ein Wasser- oder Alkoholmolekül ersetzt, das unter Deprotonierung durch die korrespondierende Base der katalytischen Säure nukleophil am anomeren Zentrum angreift und die neu gebildete Esterbindung (**C**) spaltet. Diese Substitutionen laufen beide unter Konfigurationsumkehr ab und führen daher insgesamt zur Erhaltung der Konfiguration.

Der Mechanismus invertierender Glycosidasen ist vergleichsweise wenig untersucht worden. Im Gegensatz zu den retentiven Glycosidasen gibt es nur wenige (z.B. Amyloglycosidase, Amylase, Trehalase), sie besitzen keine Glycosyltransferaseaktivität sondern führen ausschließlich zur Hydrolyse der glycosidischen Bindung. Somit kann kein stereochemisch stabiles Produkt erhalten werden. Für mechanistische Untersuchungen müssen Bedingungen gefunden werden, unter denen es möglich ist, die Existenz eines vom Gleichgewicht der Mutarotation abweichenden Verhältnisses der Anomeren zu untersuchen. Angenommen wird ein einzelner Substitutionsschritt, bei dem das Aglycon durch Wasser ausgetauscht wird. Diese Reaktion wird ebenfalls durch zwei saure Aminosäureketten (Glu, Asp) im aktiven Zentrum des Enzyms, von denen eine protoniert und die andere deprotoniert vorliegt, katalysiert.¹⁶

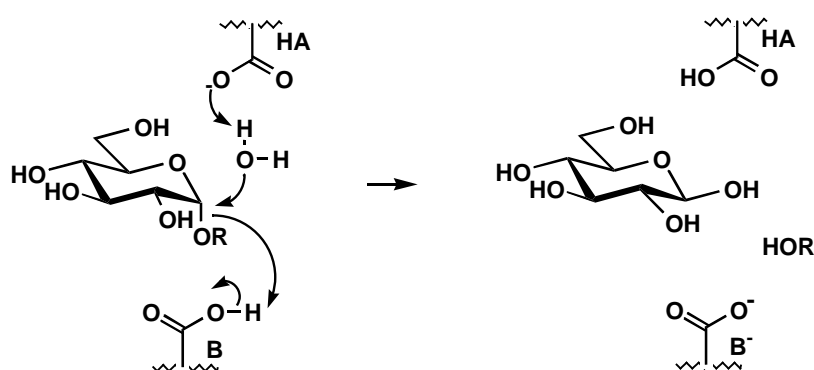


Abbildung 4 Mechanismus der invertierenden Glycosidaseenzyme

Die meisten Hydrolasen befinden sich im Lysosom und erreichen ihre maximale Aktivität unter sauren Bedingungen (pH 4-5.5). Sie sind gewöhnlich in Bezug auf den Zuckerbaustein sehr spezifisch, zeigen jedoch gegenüber dem Aglycon eine große Toleranz. So werden neben den natürlichen O- oder N-Glycosiden auch Fluor-, Azid- oder Pyridinium-Glycoside¹⁷ umgesetzt. Zur

Untersuchung von Hydrolasen, ihrer Kinetik und der Wirkung von Glycosidaseinhibitoren werden Substrate mit einer fluoreszierenden Abgangsgruppe wie z.B. einer p-Nitrophenyl- oder 4-Methyl-Umbelliferylgruppe eingesetzt.

1.4. Glycosidaseinhibitoren

Im folgenden wird ein kurzer, auf die Arbeit ausgerichteter Überblick über verschiedene Arten von Inhibitoren und den aus intensiver Forschung des letzten Jahrzehnts resultierenden Charakteristika für gute Inhibitoren gegeben werden. Eine umfangreichere Erfassung des Themas ist in Übersichtsartikeln dargestellt.¹⁸

Glycosidaseinhibitoren können zunächst in zwei unterschiedliche Klassen, die kovalent bindenden (irreversiblen) und die nicht kovalent bindenden, konkurrierenden (reversiblen) Inhibitoren eingeteilt werden.⁷

1.4.1. Irreversible Glycosidaseinhibitoren

Irreversible Inhibitoren sind in der Regel dem Substrat sehr ähnliche Verbindungen, die eine hohe Affinität zur Substratbindungsstelle des Enzyms besitzen. Dort werden sie der Aufgabe des Enzyms entsprechend umgesetzt, wobei das gebildete Produkt durch Ausbildung einer kovalenten Bindung zu einer Aminosäure des aktiven Zentrums dieses irreversibel blockiert. Durch eine solche Inaktivierung können nach Sequenzierung des Enzyms Rückschlüsse auf den Mechanismus der Katalyse und die daran beteiligten Aminosäuren gezogen werden.

Condurit-epoxide (1,2-Anhydro-inositole) stellen wahrscheinlich die am intensivsten studierte Gruppe irreversibler Inhibitoren dar.¹⁹ Das D-Glucoseanalogon Condurit B-epoxid **8** erwies sich als Inhibitor für fast alle untersuchten β -Glucosidasen und in geringerem Umfang auch für α -Glucosidasen. Die Spezifität dieses Typs resultiert zum einen aus der räumlichen Anordnung der Hydroxylgruppen, zum anderen aus der Aktivierung des Epoxids durch das Enzym. Untersuchungen mit 1,2-Anhydroinositen mit *galacto*- und *manno*-Konfiguration zeigten die allgemeine Gültigkeit des Prinzips der spezifischen Inaktivierung von Glycosidasen durch zuckeranaloge Epoxide.²⁰ Eine noch bessere Anpassung an die Substratstruktur zeigt das der D-Glucose entsprechende Epoxid Cyclophellit **9**. Dies resultiert im Vergleich zu **8** in einer 100fach besseren Inaktivierung von β -Glucosidase aus Mandeln.

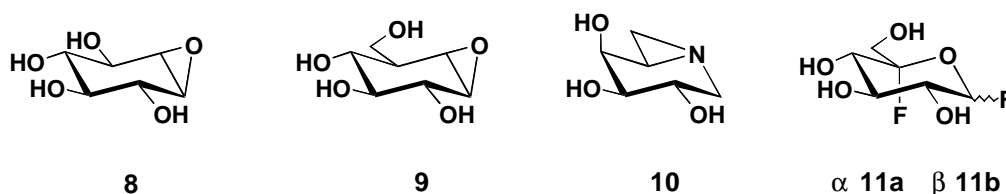


Abbildung 5 Irreversible Glycosidaseinhibitoren

Ein von Ganem et al.²¹ als Galactoseanalogon vorgestelltes Aziridin **10** inhibiert sehr selektiv und effektiv die α -Galactosidase grüner Kaffeebohnen durch die Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen dem Carboxylat und der Methylengruppe des Aziridins.

In verschiedenen Publikationen berichtet Withers et al.²² über eine weitere Klasse irreversibler Inhibitoren. Mit dem Ziel, die Lebenszeit des Glycosyl-Enzym-Komplexes zu verlängern, wurden u.a. beide Anomere von 5-Fluoro-glycosylfluorid **11** synthetisiert. Das elektronegative Fluoratom an C-5 dient der induktiven Destabilisierung der sich bei der enzymatischen Umsetzung bildenden positiven Ladung am anomeren C-Atom und führt so zu einer stärkeren Bindung an die Carboxylatgruppe des Enzyms. Das β -Anomer **11a** erwies sich als starker Inhibitor der β -Glucosidase von *Agrobacterium faecalis*, während das α -Anomer **11b** eines der stärksten Inhibitoren der α -Glucosidase aus Bäckerhefe darstellt.

1.4.2. Reversible Glycosidaseinhibitoren

Die größte Zahl der durch die Natur gelieferten Leitstrukturen wirksamer Inhibitoren fällt in das Gebiet der reversiblen, konkurrierenden Glycosidaseinhibitoren.²³ Dies führte, auf der Suche nach dem idealen Wirkstoff, zu zahlreichen Strukturvariationen auf diesem Gebiet.

Glycosylamine²⁴ wie z.B. Glucosylamin **12** und Glyconolactone⁵ vom Typ **13** sind historisch gesehen die ersten bekannten Vertreter reversibler Inhibitoren. Bei dem Glucosylamin **12** handelt es sich um ein Substratanalogon der Glucose, bei dem die anomere Hydroxylgruppe gegen eine Aminogruppe ausgetauscht ist. Die Protonierung des Amins im aktiven Zentrum des Enzyms führt zu einer sehr langsamen Abspaltung von Ammoniak und Ausbildung des stabilisierten Glycosylcarbeniumions, was die inhibitorischen Eigenschaften der Glycoside dieses Typs erklärt.

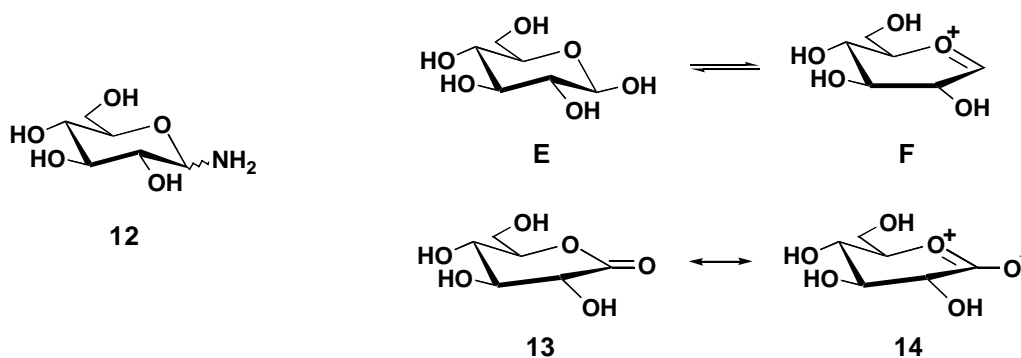


Abbildung 6 Reversible Glycosidaseinhibitoren

Glycosidaseinhibitoren wie das Glucono-1,5-lacton **13** werden als Übergangszustandsanaloga diskutiert. Diese Annahme basiert auf mehreren Fakten. Auffallend ist die, aufgrund der sp^2 -Hybridisierung des Kohlenstoffs im anomeren Zentrum, stereochemische und konformationelle Ähnlichkeit zwischen dem Lacton und dem Übergangszustand der Glycosidase (**F**). Weiterhin kann die polare Oxogruppe durch Ladungsteilung (**14**) die positive Ladung des Oxycarbenium Zwischenproduktes nachahmen.

Die relative Bedeutung der beiden Faktoren, Struktur und Ladung ist in der Fachwelt²⁵ Gegenstand umfangreicher Diskussionen. Den aktuellsten Beitrag zur Frage der Bedeutung von Ladung und Gestalt für die Hemmung einer bestimmten Glycosidase, lieferten vor kurzem Vasella und Heightman.⁵ Sie konzentrierten sich dabei auf das Design neuer, physiologisch stabiler Übergangszustandsanaloga mit möglichst basischen Eigenschaften und versuchten damit, beide Charakteristika zu kombinieren. Dadurch gelang ihnen die Synthese neuer aktiver Inhibitoren und die Aufklärung weiterer Einzelheiten der Wirkungsweise bezüglich der Richtung der Protonierung des Zuckers im aktiven Zentrum des Enzyms.

Auch der Ladung allein wird große Bedeutung beigemessen. Auf der Grundlage von Kristallstrukturanalysen wurde die Modellierung von Substrat und Hemmer im aktiven Zentrum des Lysozyms möglich. Es wird vermutet, daß eine Carboxylatgruppe an der Stabilisierung des intermediären Oxycarbeniumions beteiligt ist, ohne daß es dabei zur Bildung eines Esters kommt.²⁶ Auf diese Art der Ladungs-Ladungs-Wechselwirkungen ist auch die Wirkungsweise der natürlich vorkommenden und synthetisierten basischen Glycosidaseinhibitoren zurückzuführen, die die Grundlage dieser Arbeit darstellen und auf die im anschließenden Kapitel näher eingegangen wird.

1.5. Basische Zuckeranaloga - Azazucker als Glycosidaseinhibitoren

1.5.1. Piperidine

Erste Arbeiten über basische Zuckeranaloga als starke Inhibitoren für Glycosidasen erschienen ab 1967. In ihnen wird die Isolierung, Synthese und Hemmung von Glucosidasen durch Nojirimycin (5-Amino-5-deoxy-D-glucopyranose, **15a**) beschrieben.²⁷ Bei Nojirimycin handelt es sich um ein polyhydroxyliertes Piperidin welches sich von Glucose durch den Austausch des Ringsauerstoffs gegen Stickstoff ableitet. Nojirimycin ist somit der erste Vertreter einer großen Gruppe von Glycosidaseinhibitoren - denen der Azazucker. Später wurden auch die entsprechenden Derivate von Galactose^{28a} **15b**, Mannose^{24b} **15c** und Glucosamin^{24c} **15d** als natürlich vorkommende Inhibitoren charakterisiert.

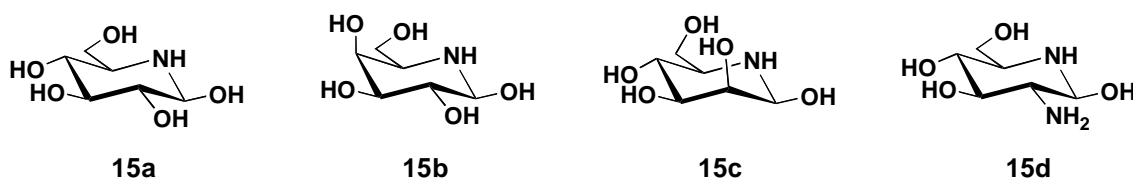


Abbildung 7 Nojirimycin und verwandte Piperidinazazucker

Die Protonierung der anomeren Hydroxylgruppe durch das Enzym und anschließende Abspaltung von Wasser führt zur Bildung eines dem Oxycarbeniumion analogen Iminiumions welches aufgrund der höheren Stabilität wesentlich fester an das aktive Zentrum des Enzyms bindet und es somit inhibiert. Damit fallen die Nojirimycinderivate in die Kategorie der Übergangszustandsanaloga. Diese Entdeckung führte aber auch zu einem weltweiten Interesse an der Synthese strukturell verwandter Azazucker, deren biologische Aktivität hauptsächlich auf Ladungswechselwirkungen beruht.

Der wohl bekannteste Azazucker dieser Art ist 1-Deoxynojirimycin (1,5-Dideoxy-1,5-imino-D-glucit, DNJ **16**). DNJ wurde zunächst aus Nojirimycin hergestellt^{23b} bevor es aus verschiedenen natürlichen Quellen isoliert wurde.²⁹ Es ist ein guter Inhibitor einer Reihe von α - und β -Glucosidasen sowie von Trehalasen. Die Derivate der Galactose (1-Deoxygalactonojirimycin, Galactostatin),³⁰ Mannose (1-Deoxymannonojirimycin, DMJ)³¹ und Fucose (1-Deoxyfuconojirimycin)³² wurden synthetisiert und als dem jeweiligen Enzym entsprechende Inhibitoren identifiziert. Ein weiterer, natürlich vorkommender Glucosidaseinhibitor ist Fagomin **17**, ein Analogon von Deoxynojirimycin und Deoxymannonojirimycin.³³ Der Verlust der Hydroxylgruppe an C2 führt aber zu einer Abschwächung der Wirksamkeit im Vergleich zu DNJ.^{21c}

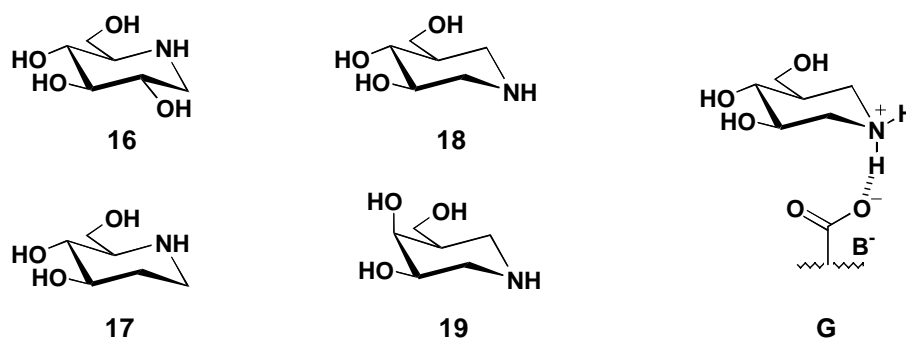


Abbildung 8 Deoxynojirimycin **16**, Fagomin **17** und Isifagomine **18** und **19**

Auf der Suche nach einem guten Modell der elektronischen Verhältnisse des Übergangszustandes und somit auf der Suche nach einer Verbindung in der die positive Ladung an der anomeren Position stabilisiert werden kann, synthetisierte Bols et al.³⁴ Isifagomin **18**. Diese Verbindung ist trotz Fehlens der C2 Hydroxylgruppe überraschend aktiv und stellt den besten bislang bekannten β -Glucosidaseinhibitor dar ($K_i = 0.11 \mu\text{M}$ für β -Glucosidase aus Mandeln). Dies wird vermutlich durch eine spezifische Wechselwirkung zwischen der positiv geladenen NH-Gruppe in der anomeren Position und einer negativ geladenen Carboxylatgruppe hervorgerufen (Abb. 8, **G**). In diesem Sinne präsentierten Ichikawa et al.³⁵ kurz darauf das entsprechende Galactoseanalogon galacto-Isifagomin **19** als extrem potenten β -Galactoseinhibitor ($K_i = 4.1 \text{ nM}$ β -Galactose aus *Aspergillus oryzae*). Das Glucuronsäureanalogon **20** erwies sich als guter Inhibitor der β -Glucuronidase, eines speziell in die Metastasierung von Tumoren involvierten Enzyms.³⁶ Die Synthese von Piperidinazazuckern des Isifagomintyps stellt somit auf dem Gebiet der β -Glycosidaseinhibitoren ein äußerst lohnenswertes Ziel dar.

Der Versuch, Analoga mit einer fixierten positiven Ladung am Ringstickstoff wie z.B. bei DNJ *N*-Methyl-*N*-Oxid **21** als potente Inhibitoren zu etablieren, schlug fehl. Entgegen der erwarteten stärkeren Wechselwirkung mit einer Carboxylatgruppe des Enzyms konnte keine nennenswerte Verstärkung der Blockierung der Katalyse beobachtet werden.⁴ Die Übernahme des Protons der Carbonsäure im aktiven Zentrum des Enzyms durch den Inhibitor scheint somit essentiell zu sein.

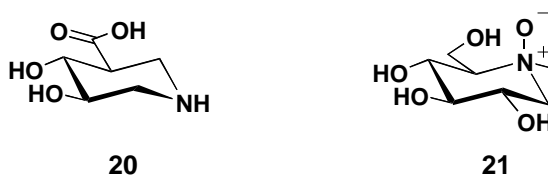
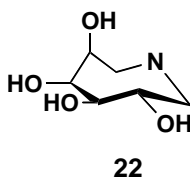


Abbildung 9 Glucuronsäure-Isifagomin **20** und Deoxynojirimycin *N*-Methyl-*N*-Oxid **21**

1.5.2. Azepane

Eine in ihren enzyminhibitorischen Eigenschaften ähnlich erfolgversprechende, wenig erforschte Substanzklasse ist die der polyhydroxylierten Azepane. Aufgrund der höheren Flexibilität des 7-Ringes sollte die im Übergangszustand annähernd vorliegende Halbsesselkonformation leichter erreichbar sein und zusätzlich zur Basizität eine festere Bindung an das Enzym ermöglichen. Erst vor kurzem wurde über das Tetrahydroxyazepan 1,6-Dideoxy-1,6-imino-L-itol **22** als guter Inhibitor verschiedener Glycosidasen im unteren μM Bereich berichtet.³⁷



Durch die höhere konformationelle Flexibilität des Moleküls ist es anscheinend möglich, die elektronischen und sterischen Erfordernisse verschiedener Enzyme zu adaptieren. Die Darstellung Isofagomin verwandter Azepane wurde bisher nicht versucht.

1.5.3. Pyrrolizidine, Indolizidine und Chinolizidine

Eine wesentliche Entdeckung im Bereich der Azazucker war die Isolierung des polyhydroxylierten Indolizidins Swainsonin **5**. Swainsonin greift als sehr starker Inhibitor der lysosomalen α -Mannosidase ($K_i = 0.07 \mu\text{M}$, menschliche Leber) und der Mannosidase II in den Glycoproteinstoffwechsel ein und befindet sich aufgrund einer vielversprechenden Hemmung der Metastasenbildung in klinischen Tests. Verschiedene Epimere von **5** weisen ebenfalls bemerkenswerte inhibitorische Eigenschaften bezüglich diverser Mannosidasen auf.

Weitere, natürlich vorkommende Indolizidine und Pyrrolizidine sind in Abb. 10 dargestellt. Lentiginosin **23**, ein dihydroxyliertes Indolizidin erwies sich überraschenderweise als ein guter α -Glucosidaseinhibitor, da man von drei für eine wirksame Wechselwirkung notwendigen, entsprechend konfigurierten Hydroxylgruppen ausging³⁸. Castanospermin **24** wurde aus der Gruppe der bicyclischen Azazucker am intensivsten untersucht. Dieses Tetrahydroxyindolizidin stellt ein bicyclisches Analogon von 1-Deoxynojirimycin, mit einem Piperidin in der Glucopyranoseform dar. Dementsprechend ist **24** ein starker Hemmer lysosomaler α - und β -Glucosidase ($K_i = 0.1 \mu\text{M}$ bzw. $7 \mu\text{M}$, menschliche Leber).³⁹ Desweiteren existieren drei natürlich vorkommende Epimere, unter ihnen 6-Epicastanospermin, das Mannoseanalogon, welches ein starker Hemmer der α -Mannosidase aus menschlicher Leber ist.

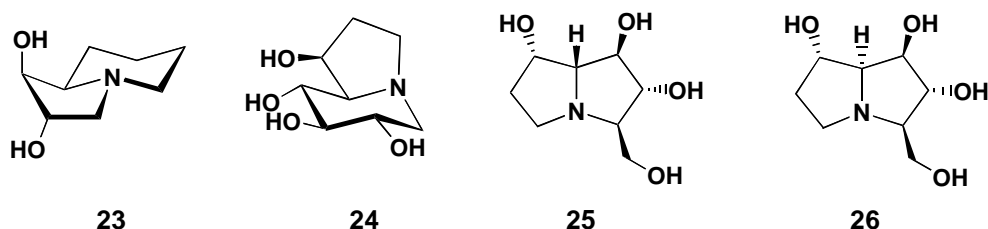


Abbildung 10 Natürlich vorkommende bicyclische Azazucker

Das zuerst entdeckte und isolierte polyhydroxylierte Pyrrolizidin mit Glycosidasen inhibierenden Eigenschaften ist Australin **25**. Noch im selben Jahr wurden verschiedene strukturelle Isomere wie z.B. Alexin **26** isoliert.

Die Isolierung und Strukturaufklärung der erwähnten bicyclischen Azazucker inspirierte zahlreiche Chemiker nicht nur zur Synthese dieser Substanzen sondern auch zur Synthese verschiedenster Analoga (Deoxyanaloga und Epimere) bis hin zur Entwicklung auf Strukturelementen basierender neuer Substanzklassen.⁴⁰

So wurde in den letzten Jahren eine Anzahl ringerweiterter Analoga von Swainsonin oder Castanospermin (polyhydroxylierte Chinolizidine) und Alexin oder Australin (polyhydroxylierte Indolizidine) synthetisiert und untersucht.⁴¹ Stellvertretend sind in Abb. 11 einige Beispiele aufgeführt.

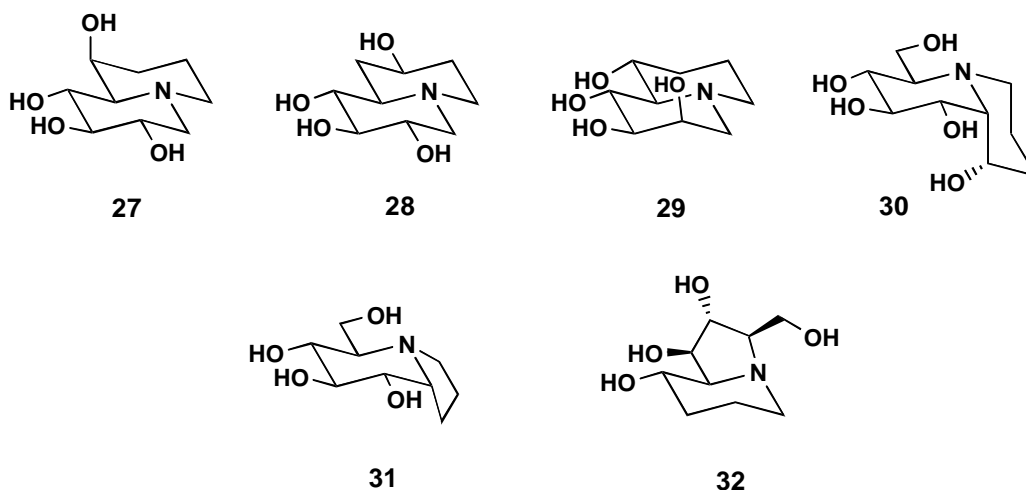


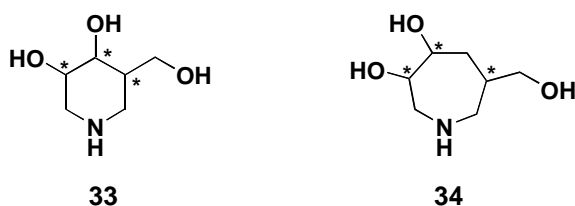
Abbildung 11 Synthetische bicyclische Azazucker

Die Hemmwirkungen der einzelnen Verbindungen sind oft gut und sehr enzymespezifisch. Da häufig nur einzelne Enzyme getestet werden und die Testbedingungen bezüglich der Verwendung des pH-Wertes, des Puffers und der chromogenen Substanzen nicht standardisiert sind, ist die biologische Aktivität der synthetischen Alkaloide noch nicht vollständig geklärt. Synthetische Zuckerbausteine enthaltende Medikamente wie AZT (HIV) oder Zanamivir (Influenza) sind jedoch Beispiele für deren Nutzen.

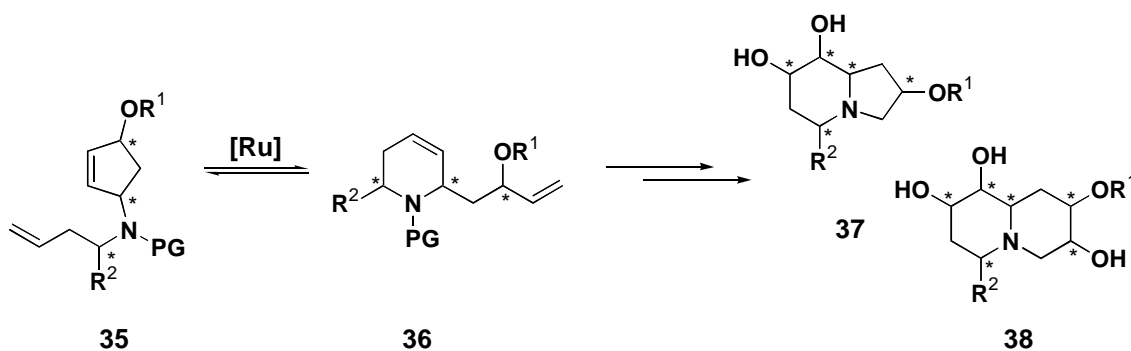
Die Mehrzahl der publizierten Synthesen der polyhydroxylierten Piperidine, Azepane, Indolizidine und Chinolizidine gehen von Zuckern aus und erfordern viele Reaktionsstufen.⁴² Das Substitutionsmuster des Produkts wird dabei durch das verwendete Edukt bestimmt. Die Entwicklung eines variablen Zugangs zu verschiedenen enantiomerenreinen Azazuckerderivaten wäre somit von großem Nutzen und stellt das Ziel dieser Arbeit dar.

1.6. Zielsetzung

Durch Anwendung der Ringschluß-Olefinmetathese soll ein effizienter und variabler Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxypiperidinen vom Isofagomintyp **33** geschaffen werden. Die Anlage des Substitutionsmusters soll dabei unter Verwendung der Asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless in einer kinetischen Racematspaltung den Abschluß bilden. Eine Übertragung des Konzeptes auf die Darstellung ähnlicher, potentiell biologisch aktiver und bisher unbekannter Azepane vom Typ **34** ist geplant.



Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung der Ringumlagerungsmetathese von Cyclopenten **35** mit olefinischer Seitenkette. Dabei ist der Einfluß der Substituenten R^1 und R^2 auf die Lage des Gleichgewichtes der Umlagerung und die relative Reaktionsgeschwindigkeit zweier Diastereomere zu untersuchen.



Die Anwendung dieser neuen Tandemreaktion als Schlüsselschritt in der Synthese enantiomerenreiner bicyclischer Azazuckerderivate vom Indolizidin- **36** und Chinolizidintyp **37** durch selektive Funktionalisierung der Doppelbindungen und zweiten Ringschluß ist ein wesentlicher Aspekt der Arbeit. Die Konfiguration der markierten Stereozentren soll dabei definiert, aber flexibel aufbaubar sein.

Kapitel 2 Darstellung von Piperidinen und Azepanen vom Isofagomintyp

2.1. Einleitung

Polyhydroxylierte Piperidine vom Isofagomintyp gehören zu den wirksamsten Glycosidaseinhibitoren. Die wenigen, bislang publizierten Synthesen³⁴⁻³⁶ gehen von Zuckern aus, wobei das Substitutionsmuster des Produkts durch das Edukt determiniert wird.

Eine von einfachen Synthesebausteinen ausgehende Darstellung von Verbindungen dieses Typs sollte die Verwendung der Ringschlußmetathese als Schlüsselschritt ermöglichen. Durch entsprechenden Aufbau des Metathesevorläufers sollten sich Ringe verschiedener Größe mit unterschiedlichen Substituenten synthetisieren lassen. Die resultierende cyclische Doppelbindung eröffnet verschiedene Möglichkeiten der Funktionalisierung.

2.2. Ringschlußmetathese (RCM)

Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen gehören zu den wichtigsten Verfahren der organischen Synthese. In den letzten Jahren erlangte diesbezüglich die übergangsmetallkatalysierte Olefinmetathese erhöhte Aufmerksamkeit.⁴³ Dabei werden die Alkylidenreste zweier Olefine durch aufeinanderfolgende [2+2]-Cycloadditionen und -reversionen zwischen einer C-C-Doppelbindung und einem Alkylidenmetallkomplex ausgetauscht. Dieses bisher hauptsächlich in der Polymerchemie als ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP, industrielle Anwendungen:⁴⁴ Norsorex-Prozeß,⁴⁵ Hüls-Vestenamer-Verfahren⁴⁶) genutzte Reaktionsprinzip bewährt sich in Form einer Cyclisierungsreaktion zunehmend auch bei der Synthese niedermolekularer Verbindungen. In der jüngeren Literatur avancierte die Ringschlußmetathese (RCM) zu der am häufigsten beschriebenen Metathesemethode und wurde zum Schlüsselschritt zahlreicher, bedeutender Naturstoffsynthesen.⁴⁷

2.2.1. Mechanismus der Ringschlußmetathese

Bei der RCM wird ein offenkettiges Edukt **I** mit terminalen Doppelbindungen (Abb. 12) über Metallacyclobutanzwischenstufen zu einem cyclischen Olefin **II** umgesetzt. Unter Verwendung terminaler Diolefine entsteht lediglich leichtflüchtiges Ethen wodurch das Gleichgewicht der Reaktion auf die Produktseite verschoben wird. Die RCM ist damit ein sehr ökonomischer und abfallarmer Prozeß.

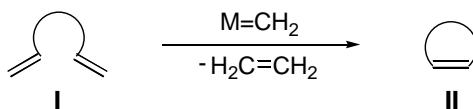


Abbildung 12 Ringschlußmetathese RCM

2.2.2. Metallalkylidenkomplexe als RCM-Katalysatoren

Die derzeit wichtigsten Katalysatoren der Olefinmetathese in der organischen Synthese sind der von Grubbs et al.⁴⁸ entwickelte Rutheniumkatalysator **[Ru]** (Fluka Reagenz 1998) und der von Schrock et al.⁴⁹ entwickelte Molybdänkatalysator **[Mo]**. Sie zeichnen sich durch unterschiedliche Reaktivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aus. So eignet sich **[Mo]** besonders zur Umsetzung sterisch anspruchsvoller Substrate, während **[Ru]** neben seiner Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen (Alkohole, Amide) auch bemerkenswert stabil gegenüber Luft und Feuchtigkeit ist.

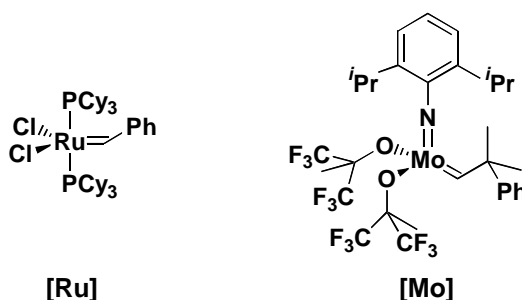


Abbildung 13 Klassische Metathese-Katalysatoren

In den letzten Jahren wurde in den Arbeitsgruppen von Herrmann⁵⁰, Nolan⁵¹ und Grubbs⁵² eine neue, Imidazol-2-yliden und Dihydroimidazol-2-yliden-Liganden enthaltende Katalysatorgeneration **39-42** entwickelt. Insbesondere die Katalysatorsysteme **40-42** mit dissoziativ labilem Ligand kombinieren die hohe Reaktivität des klassischen **[Mo]**-Katalysators mit der Stabilität des klassischen **[Ru]**-Katalysators und erweitern somit die Anwendbarkeit der Metathese deutlich.

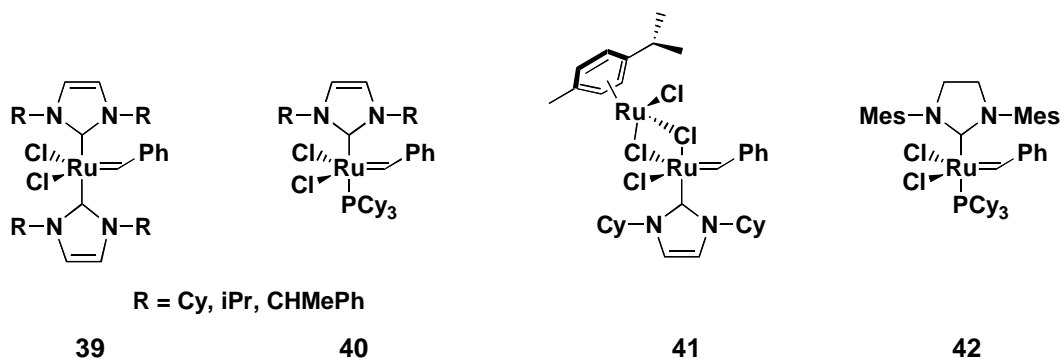


Abbildung 14 Neue Katalysatorgeneration

Verhältnismäßig wenige Beispiele gibt es derzeit auf dem Gebiet der stereoselektiven Metathese. So gibt es einige spezielle Fälle diastereoselektiv verlaufender Ringschlußmetathesen.⁵³ Kinetische Racematspaltungen und Desymmetrisierungsreaktionen gelangen bisher nur mit chiralen Molybdänkatalysatoren.⁵⁴ Die Anwendung chiraler Rutheniumkatalysatoren wird zur Zeit noch untersucht.

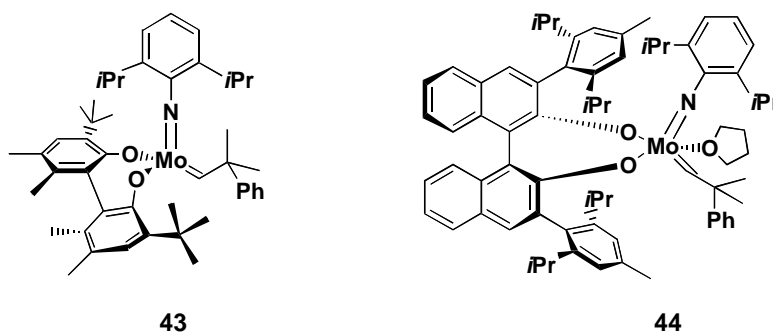
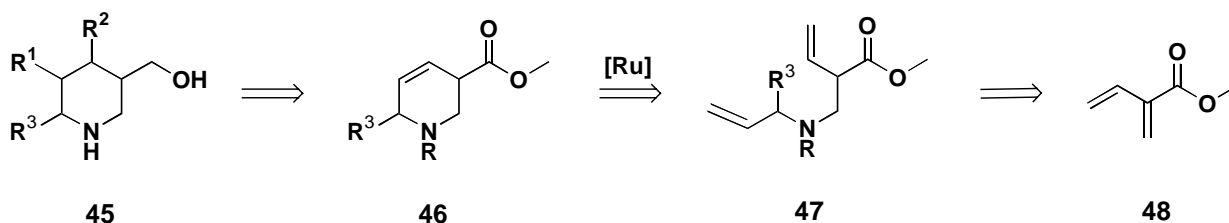


Abbildung 15 Chirale Metathese-Katalysatoren

2.3. Synthese von Piperidinen des Isofagomintyps

2.3.1. Synthesekonzept

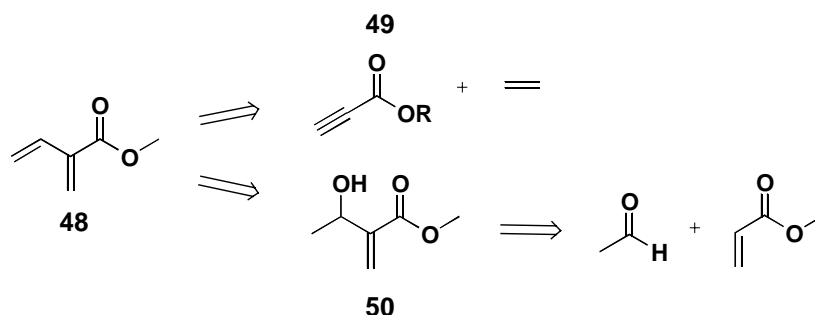
Verschiedene Isofagomine (**45**) sollten durch unterschiedliche, stereoselektive Funktionalisierung der Doppelbindung (Dihydroxylierung, Epoxidierung + Hydrolyse oder Aminolyse) aus dem Tetrahydropyridin **46** zugänglich sein. Der Aufbau des ungesättigten Ringes **46** ist über eine Ringschlußmetathese mit **[Ru]** denkbar. Der variable Metathesevorläufer **47** könnte durch eine Michael-Addition von verschiedenen Allylaminen an **48** und Einbringen einer Akzeptorschutzgruppe auf das sekundäre Amin aufgebaut werden.



Schema 1 Synthesekonzept

Für die Darstellung des Synthesebausteins **48** existieren mehrere Möglichkeiten. Zwei seien hier stellvertretend erwähnt. Am interessantesten scheint die Anwendung der in unserer Arbeitsgruppe entwickelten rutheniumkatalysierten In-En Kreuzmetathese,⁵⁵ in diesem Fall zwischen einem Propiolsäureester **49** und Ethylen oder einem Alken. Desweiteren scheint die Anwendung der Baylis-

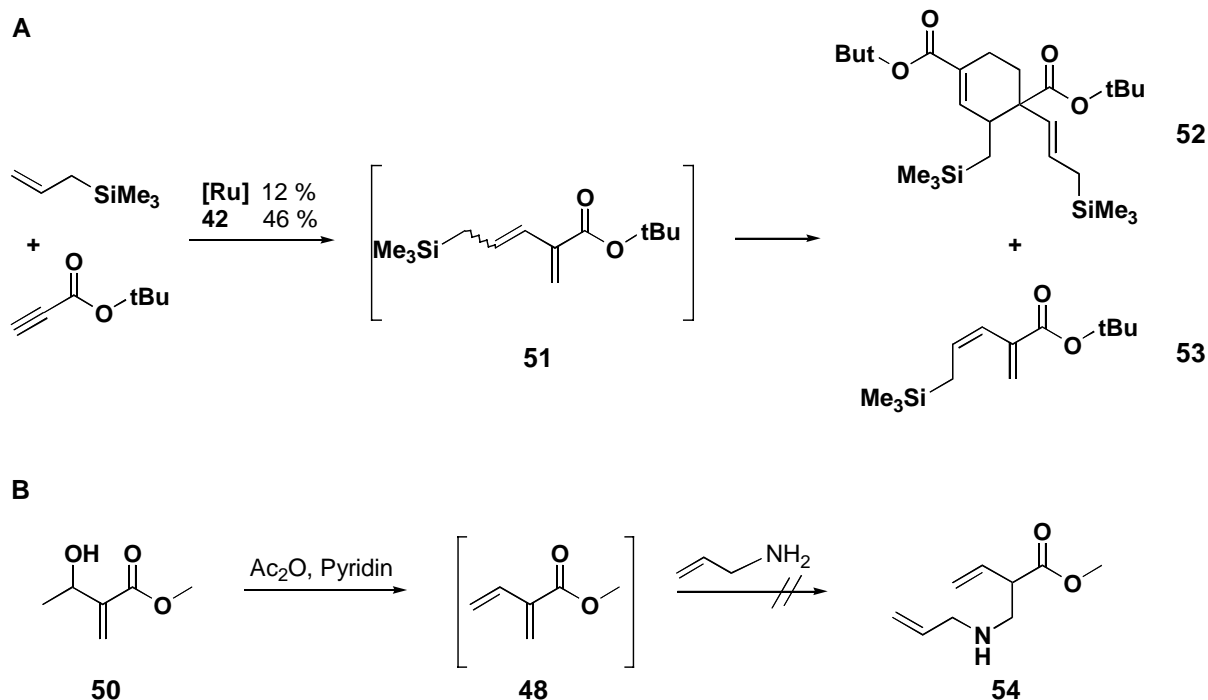
Hillman-Reaktion zwischen Acrylsäuremethylester und Acetaldehyd mit anschließender Dehydratisierung von **50** als geeignet.



Schema 2

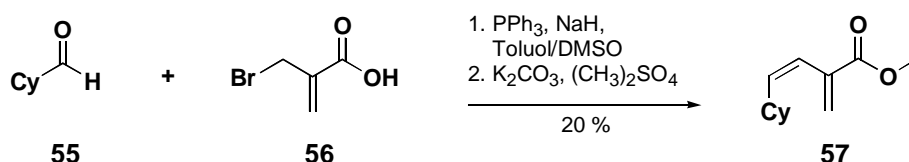
2.3.2. Synthese des Metathesevorläufers und Ringschlußmetathese

Zur Darstellung des Synthesebausteins **51** wurde zunächst *tert.*-Butylpropiolat mit Allylsilan in einer Kreuzmetathesereaktion umgesetzt. Das Produkt entsteht in einem E/Z Gemisch, wobei die E-Verbindung spontan zu dem nicht verwendbaren Mikanezsäurederivat **52** dimerisiert. Unter Verwendung des kürzlich entwickelten Katalysators **42** ließ sich die Gesamtausbeute der Reaktion und demzufolge auch die Menge des gewünschten Z-konfigurierten Butadiens **53** erhöhen (Schema 3A). Die Ausbeute an **53** betrug in diesem Fall 21 %. Bei den dazu parallel durchgeführten Versuchen der Dehydratisierung des Baylis-Hillman-Aduktes **50** wurde die Möglichkeit, **48** in Gegenwart von Allylamin abzufangen und somit die Dimerisierung zu unterdrücken, untersucht (Schema 3B). Dies gelang jedoch nicht.



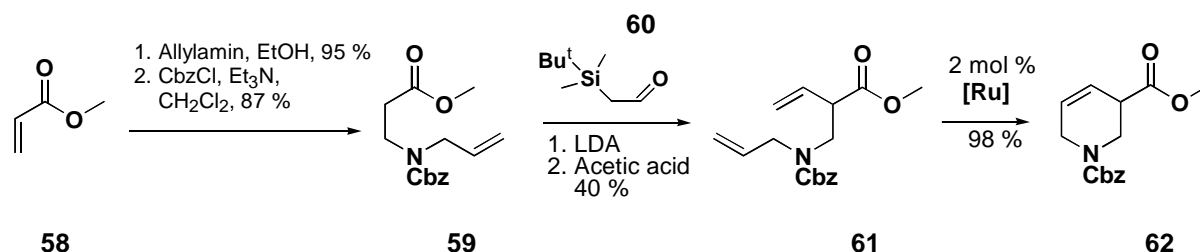
Schema 3 Versuche zur Darstellung des Synthesebausteins **48**

Um dieses Problem zu umgehen, wurde nach einer Synthese gesucht, die die selektive Darstellung eines Z-substituierten Butadiens ermöglicht.⁵⁶ Die Umsetzung von Cyclohexancarbaldehyd **55** mit 2-Brommethylacrylsäure **56** in einer Wittigreaktion und anschließende Veresterung lieferte das substituierte Butadien **57**, jedoch in einer für eine mehrstufige Synthese inakzeptablen Ausbeute von nur 20 %.



Schema 4 Versuche zur Darstellung des Synthesebausteins **48**

Alternativ wurde versucht, den Metathesevorläufer **61** direkt darzustellen. Dieser enthält bereits den Stickstoff, sowie die Estergruppe und die Doppelbindungen in der gewünschten Position. Michael-Addition von Allylamin an Methylacrylat **58** und Umsetzung des resultierenden, sekundären Amins mit Benzyloxycarbonylchlorid lieferte das Carbamat **59** in 83 % Ausbeute. Durch Einsatz des α -Silylaldehyds **60** als geeignetes Vinyläquivalent⁵⁷ in einer Aldolreaktion und anschließender Peterson-Olefinierung unter sauren Bedingungen konnte das Dien **61** dargestellt werden.



Schema 5 Synthese des Tetrahydropyridins **62**

Die Ringschlußmetathese von **61** mit 2 mol % **[Ru]** in CH_2Cl_2 (0.5 M) bei Raumtemperatur verlief quantitativ. Das Tetrahydropyridin **62** stand damit für weitere Umsetzungen zur Verfügung.

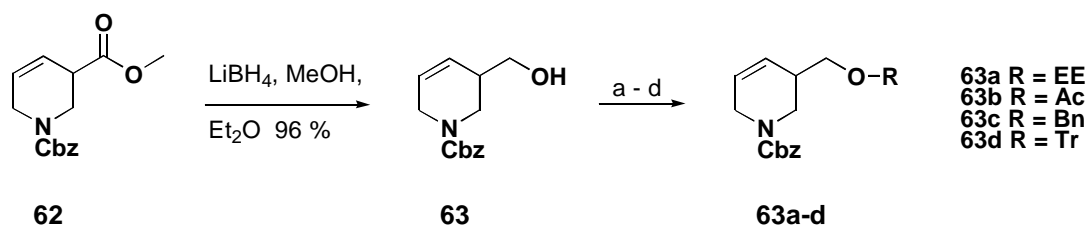
2.3.3. Studien zur diastereo- und enantioselektiven Synthese von galacto- und allo-Isogomin

Für die Derivatisierung des Metatheseproduktes **62** war zunächst die Anwendung des Konzepts der Substituentenlenkung zur Darstellung diastereomerenreiner polyhydroxylierter Piperidine geplant (Abb. 16). Wird, wie im vorliegenden Fall, der Sauerstoff verwendet (**63**), so kann dieser durch verschiedene Funktionalisierung wahlweise als aktives **A** oder passives **P** Volumen eingesetzt und der Angriff damit selektiv auf die Ober- oder Unterseite des Moleküls gelenkt werden.



Abbildung 16 Prinzip der Substituentenlenkung

Die Estergruppe in **62** wurde mit $\text{LiBH}(\text{OCH}_3)_3$ zunächst zum Alkohol **63** reduziert, um die freie Hydroxylgruppe als aktives Volumen zu nutzen. Ferner waren die Auswirkungen der polaren Ethoxyethyl- **63a** und Acetat- **63b** Schutzgruppen zu prüfen. Die unpolare Benzyl-Schutzgruppe **63c** erfüllt die für ein inertes Volumen geforderten Bedingungen und wäre gemeinsam mit der Cbz-Gruppe reaktiv entferntbar. Sollte die Abschirmung der Oberseite durch die Benzyl-Schutzgruppe nicht ausreichen, steht noch der Einsatz der großen, sterisch sehr anspruchsvollen Trityl-Schutzgruppe **63d** zur Wahl. Die Synthese der unterschiedlich substituierten Tetrahydropyridine ist in Schema 6 kurz skizziert.

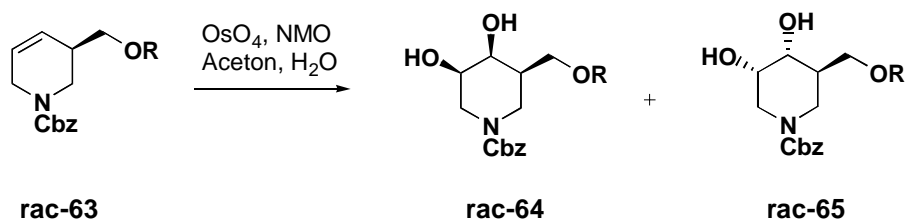


a) Ethylvinylether, PPTS, CH_2Cl_2 , 99 % b) Ac_2O , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 96 % c) BnBr , NaH , DMF, 61% d) TrCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 88 %.

Schema 6 Einführung verschiedener Schutzgruppen in das Tetrahydropyridin **63**

Die entsprechend präparierten Pyridine **63** wurden mit 5 mol % OsO_4 und 1.1 eq. *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid vollständig *cis*-dihydroxyliert (Tabelle 1). Der Einsatz der freien Hydroxylgruppe lieferte ein 1:1 Gemisch der zwei möglichen Diastereomeren **64** und **65**, die sich leicht chromatographisch über Kieselgel trennen ließen. Die Umsetzung des Acetals **63a** verlief unter bevorzugter Bildung des syn-Diols **64a**. Eine vollständige Lenkung des OsO_4 -Angriffs auf die

Oberseite des Moleküls gelang jedoch nicht. Da die Reaktionen im wässrigen Medium durchzuführen sind, ist die Ursache dafür vermutlich in den um OsO_4 konkurrierenden Wechselwirkungen von Wasser und der Sauerstofffunktionalität des Substrates zu suchen.



Schema 7 Cis-Dihydroxylierung

Substrat	Verhältnis 64 : 65	Ausbeute %
63	1 : 1	87
63a R = EE	3 : 1	71
63b R = Ac	1.5:1	75
63c R = Bn	1:4	68
63d R = Tr	0:1	88

Tabelle 1 Ergebnisse der cis-Dihydroxylierung mit OsO_4

Wie bekannt ist, findet der Angriff des OsO_4 bevorzugt an der sterisch weniger gehinderten β -Seite, in anti-Stellung zu vorhandenen unpolaren Substituenten, statt.⁵⁸ Dies sollte durch den Einsatz der Benzyl-Schutzgruppe auf dem Sauerstoff forciert werden. Hier lieferte die Umsetzung mit OsO_4 , wie erwartet, bevorzugt das anti-Produkt **65c**. Eine vollständige Lenkung des Angriffes auf die Unterseite des Moleküls gelang jedoch erst durch den Einsatz der sperrigen Trityl-Schutzgruppe in **63d**.

Da die durchgeführten NOE-Differenzmessungen keine eindeutige Aussage über den stereochemischen Verlauf der Dihydroxylierung ermöglichten, wurden die relativen Konfigurationen der Stereozentren durch Vergleich der ^1H -NMR-Spektren mit dem des entschützten, diastereomerenreinen Produktes **65d** belegt. Die Verbindungen **64a-c** und **65a-c** wurden dazu unter Verwendung gängiger Methoden am Sauerstoff entschützt⁵⁹ und diastereomerenrein isoliert.

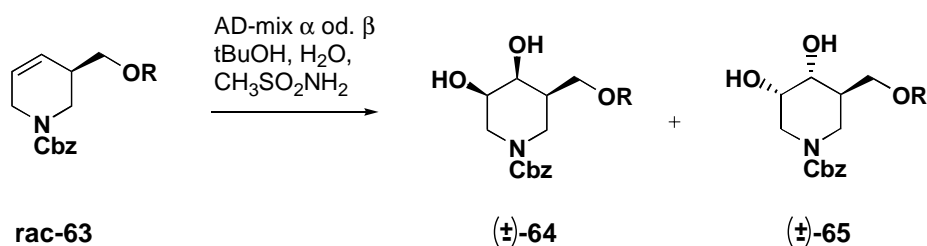
In der Synthese biologisch aktiver Verbindungen ist die Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen nahezu essentiell. Daher war die Weiterführung des Konzeptes der stereoselektiven Funktionalisierung unter Anwendung der Asymmetrischen Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless⁶⁰ geplant. Das käufliche AD System besteht aus den über einen Phthalazin-Spacer verbrückten Chinchona-Alkaloid Liganden Dihydrochinin (DHQ, AD-mix α) oder Dihydrochinidin (DHQD, AD-mix β), $K_3Fe(CN)_6$ als stöchiometrisches Reoxidans, K_2CO_3 und $K_2OsO_2(OH)_4$ als nicht flüchtige Osmiumquelle. Die Methode ist hervorragend zur enantioselektiven Funktionalisierung prochiraler Verbindungen geeignet und verfügt, da sie nicht auf die Existenz dirigierender, funktioneller Gruppen angewiesen ist, über eine breitere Anwendbarkeit im Vergleich zur Asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung, die eine Allylalkoholfunktionalität benötigt. Im Bereich der kinetischen Racematspaltung gibt es einige Beispiele mit guten Enantiomerenüberschüssen.⁵⁵ Welches Enantiomer bei der Umsetzung bevorzugt umgesetzt wird, hängt von der Wahl des Liganden ab.

Ziel der Umsetzung der racemischen Tetrahydropyridine **63** in einer AD-Reaktion ist die Darstellung enantiomerenreiner Piperidine vom Typ **64** oder **65**. Die Anforderungen an das System der kinetischen Racematspaltung sind somit folgende: a) Umsetzung nur eines Enantiomers von **63** und b) ein diastereoselektiver Angriff des OsO_4 auf die Ober- oder Unterseite dieses einen Enantiomers.

Die Diastereoselektivität der Reaktion kann nicht anhand der Ergebnisse ohne chiralen Liganden vorhergesagt werden. Daher schien es sinnvoll, alle bisher synthetisierten Tetrahydropyridine zu untersuchen.

Die Umsetzungen wurden anhand einer Literaturvorschrift⁵¹ mit den dort angegebenen an AD-mix α oder AD-mix β Mengen in *t*-Butanol/Wasser Gemischen durchgeführt. Bei disubstituierten Olefinen wird die Zugabe von Methansulfonamid zur Beschleunigung der Hydrolyse des intermediären Osmatesters empfohlen. Die optimale Reaktionstemperatur beträgt 0°C. Die Geschwindigkeit des Umsatzes der eingesetzten Tetrahydropyridine war bei dieser Temperatur jedoch extrem gering, so daß die Reaktionen nach einem Tag bei 0°C langsam auf Raumtemperatur erwärmt und nach einigen Stunden (ca. 6-7 h) bei 40 bis 50 %igem Umsatz abgebrochen wurden. Die Produkte wurden isoliert, vorhandene Diastereomere chromatographisch getrennt und einzeln per chiraler HPLC auf Enantiomerenüberschüsse geprüft. Die Retentionszeiten und die Bedingungen für die Aufspaltung der Enantiomeren auf der chiralen Säule wurden zuvor anhand der unter Verwendung von OsO_4 hergestellten Racemate bestimmt. Im Falle der Produkte **64a** und **b** sowie **65a** und **b** wurde zunächst die Hydroxylgruppe entschützt um dann die freien Triole zu untersuchen. (siehe Tabelle 2)

Die Umsetzung des Tetrahydropyridins **63** mit ungeschützter Hydroxylfunktion lieferte die besten Ergebnisse. So konnte das syn-Triol **64** mit 47 % ee (AD-mix α) bzw. 28 % ee (AD-mix β , inverse Induktion) isoliert werden. Die Enantiomerenüberschüsse des anti-Triols **65** sind etwas höher, jedoch aufgrund unvollständiger Auftrennung auf der chiralen Säule nicht exakt bestimmbar. Unter Verwendung von AD-mix α wurde das Diastereomerenverhältnis zwischen **64** und **65** in Richtung eines syn-Angriffs verschoben.



Schema 8 Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless

R	AD-mix	Verhältnis	% ee ¹	% ee ¹
rac		(±) 64 : (±) 65	64	65
63 R = H	α	1.3 : 1	47	77 ^x
	β	1 : 1	28	50 ^x
63a R = EE	α	1 : 5	10	42 ^x
63b R = Ac	α	5 : 1	22	n.b.
	β	6 : 1	9	n.b.
63c R = Bn	α	1 : 4	0	~5
	β	1 : 4	0	~5
63d R = Tr	α	0 : 1	--	16

^xkeine Basislinientrennung erreicht; n.b. nicht bestimmt; ¹absolute Konfiguration des überschüssigen Enantiomers nicht bestimmt, kein Vergleichswert (Drehwert) vorhanden; durch Wahl des Liganden zu beeinflussen

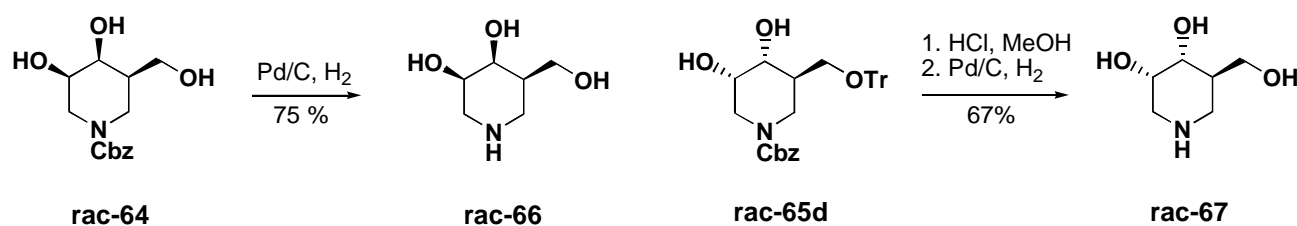
Tabelle 2 Ergebnisse der Asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless

Bei der Umsetzung des Acetal-geschützten Tetrahydropyridins **63a** wurde in beiden Fällen die bei der Verwendung von OsO₄ beobachtete Lenkung des Angriffs auf die Oberseite des Moleküls unterdrückt. Procter et al. berichten über einen ähnlichen Fall der Unterdrückung der eigentlichen Diastereoselektion.⁶¹ Die stereochemische Analyse nach saurer Spaltung des Acetals ergab einen Enantiomerenüberschuß von 10 % für das gewünschte Diastereomer **64**. Im Gegensatz dazu führte die Umsetzung des Acetat-geschützten Tetrahydropyridins **63b** zu einer Verbesserung der Diastereoselektivität bezüglich des Diastereomers **64**. Die Enantiomerenüberschüsse beliefen sich

aber nur auf 22 % ee bzw. 9 % ee (inverse Induktion). Größere Erwartung wurde in die Umsetzung des Benzyl-geschützten Tetrahydropyridins **63c** gelegt. Die aus den Chinchona-Alkaloiden und einem Phthalazinspacer bestehenden Liganden ähneln im Prinzip der Bindungstasche eines Enzyms. Dabei werden speziell die flachen, aromatischen Chinolinsysteme der Alkaloide aber auch das Phthalazin für die erwiesene höhere Selektivität gegenüber Aromaten enthaltenden Olefinen verantwortlich gemacht. **63c** enthält zwei Benzylgruppen, was zu stärkeren Wechselwirkungen führen sollte. Die beobachtete Diastereoselektivität war mit der der Umsetzung ohne Ligand identisch. Eine bevorzugte Reaktion nur eines Enantiomeren von **63c** konnte jedoch nicht beobachtet werden (s. Tabelle 2). Die Umsetzung des Trityl-geschützten Tetrahydropyridins **63d** ließ aufgrund der sterisch sehr anspruchsvollen Schutzgruppe und der schlechten Löslichkeit des Edukts in *tert.*-Butanol/Wasser eine geringe Selektivität erwarten. Unter Verwendung des AD-mix α und einem Überschuß an *t*Butanol konnte hier immerhin noch ein Enantiomerenüberschuß von 16 % erreicht werden.

Alternativ bot sich die Möglichkeit, auf die klassische Methode der Racematspaltung von Alkoholen durch Veresterung mit enantiomerenreinen Säuren zurückzugreifen. Die enantiomerenreinen Alkohole (+)-**63** und (-)-**63** könnten dann, nach geeigneter Funktionalisierung, via diastereoselektive cis-Dihydroxylierung in enantiomerenreine Triole überführt werden. **63** wurde daher mit Camphersulfonsäurechlorid in Pyridin und säurekatalysiert mit O-Acetylmandelsäure in guten Ausbeuten (~80 %) verestert. Die diastereomeren Ester konnten auf einer analytischen HPLC-RP18 Säule nur partiell getrennt werden. Dieser Weg war demzufolge wenig erfolgversprechend.

Die Synthesesequenz wurde dann im Interesse der Darstellung diastereomerenreiner Produkte fortgeführt (Schema 9). So ergab die reduktive Abspaltung der Carbamat-Schutzgruppe in **64** den ersten Azazucker galacto-Isogomin **66** in einer Ausbeute von 11 % über 6 Stufen (Synthese von Ichikawa³⁴ 9 Stufen, 4 %). Ein neuer Azazucker, das Alloseanalogon **67** wurde nach Spaltung der Trityl-Schutzgruppe mit HCl in Methanol und anschließender reduktiver Spaltung der Cbz-Gruppe erhalten (8 Stufen, 17 %).

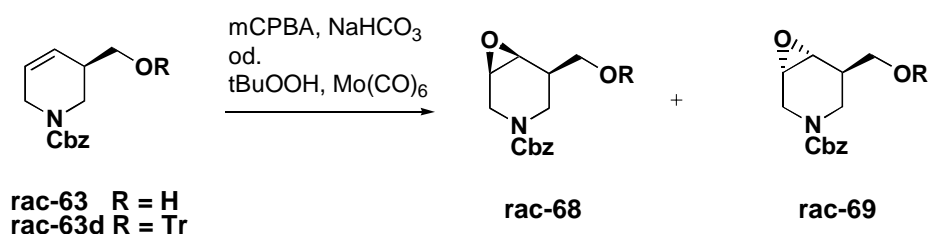


Schema 9 Entschüttung

2.3.4. Studien zur Darstellung von Isofagomin

Die Darstellung des eigentlichen Isofagomins **18** sollte über die Synthese des Epoxids **69** und anschließender nukleophiler Öffnung mit Kaliumhydroxid (S_N2) von der sterisch weniger gehinderten Seite möglich sein. Ferner bieten Epoxide zahlreiche weitere Möglichkeiten der Funktionalisierung wie z.B. die Einführung von Aminen.

Die Umsetzung des Trityl-geschützten Tetrahydropyridins **63d** mit m-Chlorperbenzoesäure ergab das gewünschte Epoxid **69d** in 48 % Ausbeute mit 50 % de. Die Diastereomeren ließen sich chromatographisch nicht trennen. Aufgrund der mäßigen Ausbeute und des unbefriedigenden Diastereomerenverhältnisses wurde auf Versuche der Öffnung des Epoxids verzichtet. Statt dessen wurde die Möglichkeit der Lenkung über die freie Hydroxylgruppe in **63** als aktives Volumen untersucht.



Schema 10 Epoxidierung

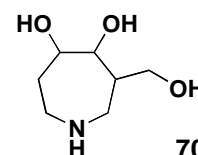
Hier bieten sich im wesentlichen zwei Verfahren an, zum einen die Verwendung von Persäuren in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat und zum anderen die Umsetzung mit *tert*-Butylhydroperoxid und einem komplexierenden Übergangsmetallkatalysator. Die Umsetzung mit m-Chlorperbenzoesäure lieferte ein untrennbares Epoxid-Isomerengemisch **68/69** in 28 % Ausbeute mit einem Diastereomerenüberschuß von 39 % für das Epoxid **68**. Die Verwendung von *tert*-Butylhydroperoxid und Molybdänhexacarbonyl brachte keine wesentliche Verbesserung. Auf diese Weise wurde das Isomerengemisch in nur 23 % Ausbeute mit 40 % de erhalten.

Weitere Versuche zur Darstellung diastereomeren- und enantiomerenreiner Isofagomine wurden nicht unternommen.

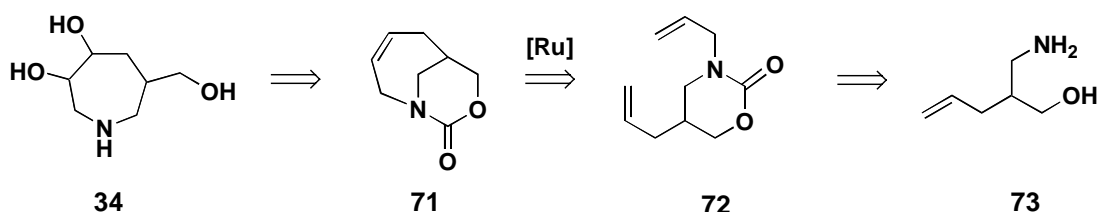
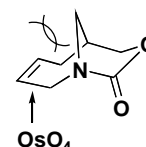
2.4. Synthese von Azepanen des Isofagomintyps

2.4.1. Synthesekonzept

Während Azepane des Typs **70** durch eine einfache Abwandlung der Synthese der Piperidine darstellbar sein sollten (Michael-Addition von Butenylamin an Acrylsäuremethylester), liegt der Synthese der Azepane vom Typ **34** eine andere Strategie zu Grunde. Ausgehend von dem literaturbekannten Aminoalkohol **73**



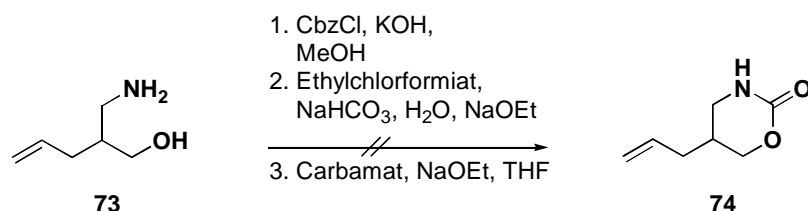
sollte in zwei Stufen, zunächst durch Einführung einer gemeinsamen Schutzgruppe auf den Stickstoff bzw. den Sauerstoff und anschließender Alkylierung des Amins, der Metathesevorläufer **72** darstellbar sein. Eine Übertragung der von C. M. Huwe⁶² entwickelten Eintopf-Synthesemethode N-derivatisierter Oxazolidinone auf Oxazinone wie **72** wäre hier denkbar. Nach einer Ringschlußmetathese zu dem Bicyclus **71** ist die Funktionalisierung der Doppelbindung unter Ausnutzung der Konkav-Konvex-Lenkung geplant, bei der der Angriff des OsO₄ auf die konvexe Seite des Moleküls gelenkt wird.



Schema 11 Synthesekonzept

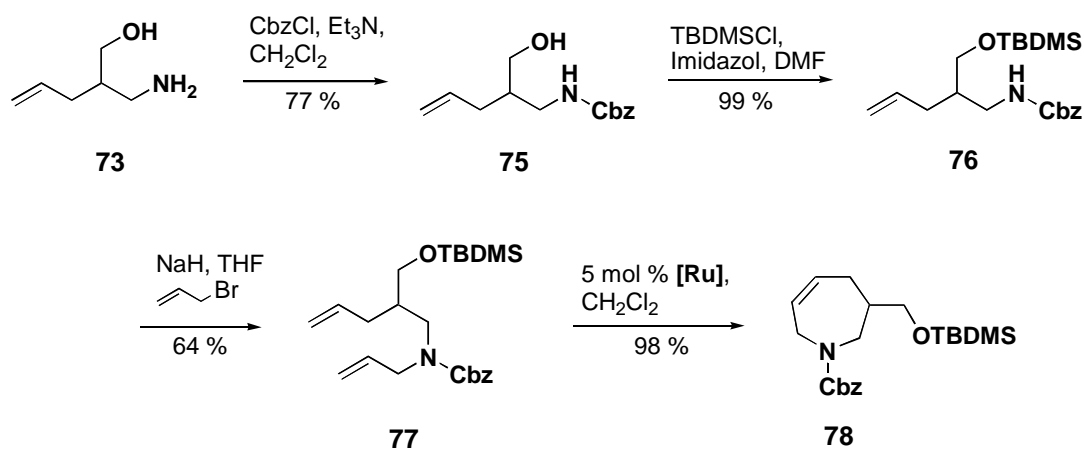
2.4.2. Synthese des Metathesevorläufers und Ringschlußmetathese

Ausgehend von Cyanessigsäureethylester wurde dieser zunächst anhand von Literaturvorschriften⁶³ in α -Position allyliert und anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid zum Aminoalkohol **73** reduziert. Nachfolgend war die Überführung des Aminoalkohols in ein cyclisches Carbamat mit anschließender Alkylierung des Stickstoffs geplant. Die Umsetzung von **73** mit Benzyloxycarbonylchlorid und Kaliumhydroxid in Methanol führte lediglich zur Bildung eines acyclischen Methylcarbmates. Die Reaktion mit Ethylchlorformiat liefert ebenfalls nur die N-geschützte Verbindung. Die Umsetzung der verschiedenen isolierten Carbamate mit Natriummethylat in einem aprotischen Lösungsmittel führte zur Zersetzung des Substrates. Da in einem anderen, ähnlichen Fall der Aufbau eines Oxazinons nahezu quantitativ gelang, scheint die Ursache unklar. Eine Anwendung der Eintopf-Alkylierung nach Huwe⁶² war so nicht möglich.



Schema 12

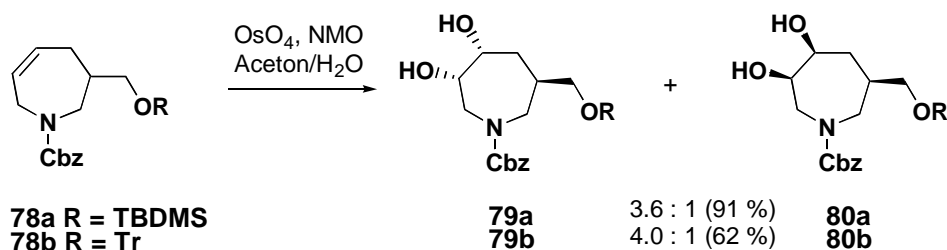
Alternativ wurde die Hydroxylgruppe des Benzyloxycarbonyl-geschützten Aminoalkohols **75** in den Silylether **76** überführt und dieser mit Allylbromid unter basischen Bedingungen am Stickstoff unter Bildung des Metathesevorläufers **77** alkyliert.

Schema 13 Synthese des Tetrahydroazepins **78**

Die Ringschlußmetathese mit 5 mol % **[Ru]** in CH₂Cl₂ (0.5 M) bei Raumtemperatur zu dem ungesättigten Azepan **78** verlief quantitativ.

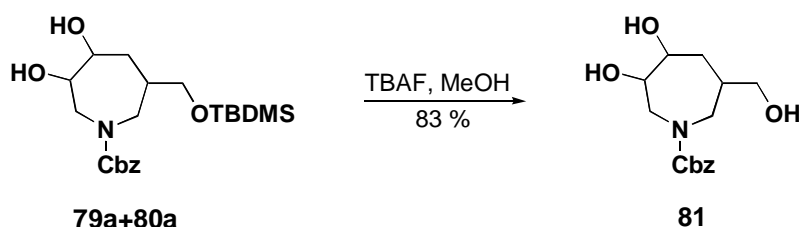
2.4.3. Funktionalisierung des Tetrahydroazepins **78**

Im Interesse der diastereoselektiven Darstellung hydroxylierter Azepane wurde **78** im folgenden mit OsO₄ und *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid *cis*-dihydroxyliert. Wie im Fall der Piperidine galt es, den Einfluß des vorhandenen geschützten Hydroxymethylsubstituenten auf die Richtung des OsO₄-Angriffs zu untersuchen. Die Umsetzung von **78a** mit der zur Synthese des Azepans **78** verwendeten TBDMS-Schutzgruppe führte zu einem Diastereomerenmisch **79a** : **80a** von 3.6 : 1. Mit dem Ziel einer Verbesserung der Diastereoselektivität wurde die sperrige Trityl-Schutzgruppe eingeführt. Dies hatte eine geringfügige Steigerung des Verhältnisses **79b** : **80b** von 4.0 : 1 zur Folge. Eine vollständige Lenkung des Angriffs auf die Unterseite des Moleküls gelang nicht. Dies ist auf den größeren Abstand zwischen Substituent und Doppelbindung zurückzuführen.



Schema 14 Stereoselektive Dihydroxylierung

Die Diastereomeren **79** und **80** ließen sich an Kieselgel nur partiell trennen. Das durch Spaltung der TBDMS-Schutzgruppe erhaltene N-Benzyloxycarbonyl-6-Hydroxymethyl-azepan-3,4-diol **81** ließ sich ebenfalls nicht diastereomerenrein isolieren. Auf weitere Umsetzungen wurde daraufhin verzichtet.



Schema 15 Entschüttung

2.5. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel, effiziente Zugänge zu polyhydroxylierten Piperidinen und Azepanen des Isofagomintyps zu schaffen wurde erreicht. Entscheidend in der Synthese der Piperidine war die Verwendung des α -Silylaldehyds **60** als Vinyläquivalent zum Aufbau des dekonjugierten Metathesevorläufers **61**. Die als Schlüsselschritt geplante Ringschlußmetathese verlief quantitativ. Die anschließende Funktionalisierung der Doppelbindung im Zuge einer kinetischen Racematspaltung via Asymmetrischer Dihydroxylierung nach Sharpless ermöglichte die Darstellung von galacto-Isifagomin **64** mit 47 % ee und allo-Isifagomin **65** mit ~50 % ee. Die zur Synthese von diastereomerenreinem Isifagomin notwendige *anti*-Epoxidierung verlief nicht zufriedenstellend. Die Ringöffnung der erhaltenen Epoxide wäre möglich aber aufgrund der mäßigen Ausbeuten und schlechten Stereoselektivitäten wenig sinnvoll. Daher wurde auf Versuche in dieser Richtung verzichtet. Die Anwendung enantioselektiver Methoden wie der Jacobsen Epoxidierung oder der Asymmetrischen Epoxidierung von Homoallylalkoholen nach Sharpless scheint prinzipiell möglich und wäre zu überprüfen.

Der Aufbau des Metathesevorläufers **77** und des ungesättigten Azepans **78** gelang in wenigen Stufen mit sehr guten Ausbeuten. Das Konzept der Substituentenlenkung führte wegen des um ein C-Atom vergrößerten Abstands zwischen Substituent und Doppelbindung und der höheren Flexibilität des 7-Ringes nicht zum gewünschten Erfolg. Die Darstellung des neuen trihydroxylierten Azepans **81** gelang mit 60 % de. Hier lassen eine Darstellung des cyclischen Carbamates **74** und Nutzung der Konkav-Konvex-Lenkung höhere Selektivitäten erwarten. Ein Einsatz des Konzeptes war bisher aufgrund des Scheiterns der Darstellung des Oxazinons **74** nicht möglich. Eine hohe Variabilität im Substitutionsmuster der Produkte könnte durch Variation der einzelnen Synthesebausteine zum Aufbau der Metatheseedukte erreicht werden.

Kapitel 3

Darstellung enantiomerenreiner Piperidin-, Indolizidin- und Chinolizidin-Azazucker via rutheniumkatalysierter Ringumlagerung

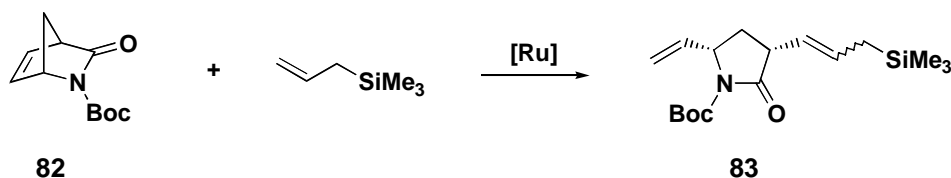
3.1. Einleitung

Heterocyclen wie Piperidine, Indolizidine oder Chinolizidine sind Bestandteil einer Vielzahl von interessanten Wirk- und Naturstoffen.⁶⁴ Polyhydroxylierte Indolizidinalkaloide und ihre ringerweiterten Analoga ziehen aufgrund ihrer Fähigkeit, Glycosidasen und Glycosyltransferasen zu inhibieren und der damit verbundenen potentiell antibakteriellen, antiviralen, cytostatischen und antidiabetischen Wirkung, beträchtliche Aufmerksamkeit auf sich (s. Kapitel 1.5.3.). Meistens handelt es sich dabei um natürlich vorkommende, aus Pflanzen und Mikroorganismen isolierte Alkaloide, die schon oft als Syntheseziel dienten.^{7,65} Aber auch unnatürliche Analoga können der Aufklärung des Wirkmechanismus dienen und sind möglicherweise biologisch aktiv. Piperidine mit polarer Seitenkette sowie Indolizidine und Chinolizidine mit definierter Stereochemie sollten unter Anwendung der Ringumlagerungsmetathese aus einfachen Edukten darstellbar sein. Dabei wird die Entwicklung eines flexiblen, stereokontrollierten Zugangs zu diesen Substanzklassen angestrebt.

3.2. Eine neue Ringöffnung-Ringschluß-Tandemmetathese als Schlüsselschritt

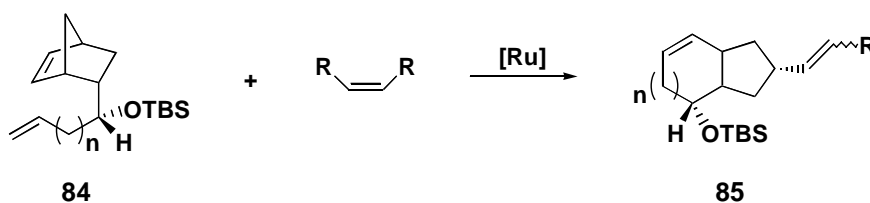
3.2.1. Neuere Entwicklungen in der Olefinmetathese

Die Ringschlußmetathese (RCM, s. Kapitel 2.2.) entwickelte sich in den letzten Jahren, hauptsächlich unter Verwendung des Grubbsschen Rutheniumkatalysators **[Ru]**,⁴² zu einer sehr nützlichen Methode in der Synthese zahlreicher Carbo- und Heterocyclen. Im Gegensatz dazu wurde die rutheniumkatalysierte Ringöffnung (ROM), abgesehen von Polymerisationen,⁶⁶ weit weniger untersucht. Bekannt sind eine Reihe von Arbeiten bei denen gespannte cyclische Olefine mit **[Ru]** zu monomeren Folgeprodukten umgesetzt wurden. So gelang es beispielsweise die ROM in Gegenwart acyclischer Olefine mit einer selektiven Kreuzmetathese (CM) zu kombinieren und somit die Polymerisation zu unterbinden.⁶⁷ Die ROM von **82** in Gegenwart von Allylsilan verläuft mit bemerkenswerter Regioselektivität unter Bildung des Pyrrolidinons **83**. Die Triebkraft dieser Reaktion liegt dabei im Abbau der Ringspannung des Lactams. Die abschließende Kreuzmetathese führt jedoch zu E/Z-Isomerengemischen.



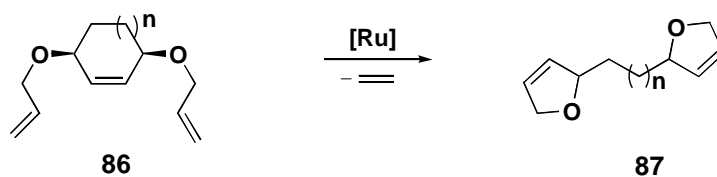
Schema 16 Ringöffnung-Kreuz-Tandemmetathese

Eine Kombination von ROM und RCM ist bei Verwendung geeigneter alkenylsubstituierter Cycloolefine ebenfalls möglich. Eine solche Umlagerung ist außerdem noch mit einer abschließenden CM kombinierbar.⁶⁸ Das Norbornenderivat **84** mit endo-ständiger olefinischer Seitenkette lagert in Gegenwart eines weiteren Alkens (Ethylen, Allylsilan, Hex-3-en) stereokontrolliert zu dem Bicyclus **85** um. Ohne die Zugabe des zweiten Olefins tritt eine Oligomerisierung des Bicyclus auf.



Schema 17 Ringöffnung-Ringschluß-Kreuz-Tandemmetathese

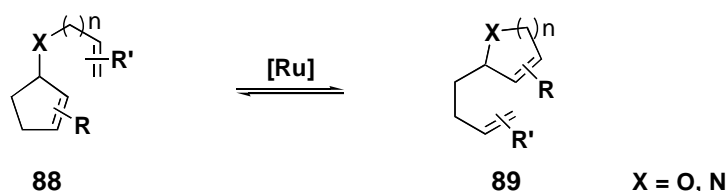
Die ROM relativ ungespannter Ringe wie bei Cyclopenten- oder Cyclohexenderivaten gelingt bei zweifach olefinisch substituierten Verbindungen durch Kombination mit einer doppelten RCM.⁶⁹ Triebkraft für einen solchen Tandemprozeß ist die Freisetzung von Ethylen und dem damit verbundenen Entropiegewinn. Das nichtgespannte Cyclohexenderivat **86** lagert so zu den miteinander verknüpften Dihydrofuranen **87** um.



Schema 18 Ringöffnung-Ringschluß-Tandemmetathese 1

Vor kurzem gelang es, diese Metathesereaktion in der Synthese eines Naturstoffs⁷⁰ und der eines Naturstofffragments⁷¹ einzusetzen.

Interessant ist auch das Reaktionsverhalten ungespannter Cyclopentene vom Typ **88** mit einer olefinischen Seitenkette. Dabei handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion.



Schema 19 Ringöffnung-Ringschluß-Tandemetathese 2

Die Lage des Gleichgewichtes hängt vom Heteroatom, von dem Substitutionsmuster des Cycloolefins und den Ringgrößen ab.⁷⁰ Dieses Konzept der rutheniumkatalysierten Ringumlagerung wurde vor kurzem von Hoveyda et al.⁷² zur Darstellung von Chromenen und von R. Stragies⁷³ zur Synthese des Naturstoffes Halosalin genutzt. Weitere Untersuchungen zu der neuen Metathese sind Inhalt dieser Arbeit.

3.2.2. Mechanismus der rutheniumkatalysierten Ringumlagerung

Wie in Abbildung 17 dargestellt, ist davon auszugehen, daß **[Ru]** zunächst mit der leichter zugänglichen, terminalen Doppelbindung des Cyclopentenderivats **90** unter Bildung des Ruthenium-Carben-Komplexes **91** reagiert. Eine anschließend stattfindende Reaktion zwischen **90** und **91** würde zu Dimerisierungsprodukten führen. Da diese nicht beobachtet wurden, ist davon auszugehen, daß eine intramolekulare [2+2]-Cycloadditionsreaktion mit der innercyclischen Doppelbindung zu **92** und die anschließende Cycloreversion wesentlich schneller abläuft. Zwischen dem dadurch erhaltenen Metall-Carben-Komplex **93** und einem weiteren Molekül **90** findet ein Methylentransfer unter Bildung des Produkts **94** statt. Im Prinzip besteht auch hier die Möglichkeit der Bildung von Dimerisierungsprodukten, die jedoch nur in Spuren beobachtet und durch Zugabe von Ethylen vollständig ausgeschlossen werden können. Die Lage des Gleichgewichtes **90** : **94** hängt von thermodynamischen Faktoren, bestimmt durch die Konformation der Seitenkette und durch unterschiedliche Ringspannungen, ab. Sowohl die Ringspannung als auch die Konformation der Seitenkette wird dabei vom Heteroatom und den Substituenten R, R' und R'' beeinflusst.

Ausgehend von leicht zugänglichen, enantiomerenreinen Carbocyclen, ermöglicht dieses Ringumlagerungskonzept den flexiblen Zugang zu definiert konfigurierten Heterocyclen. Von Vorteil ist der dabei stattfindende Chiralitätstransfer vom Ring in die Seitenkette und/oder umgekehrt.

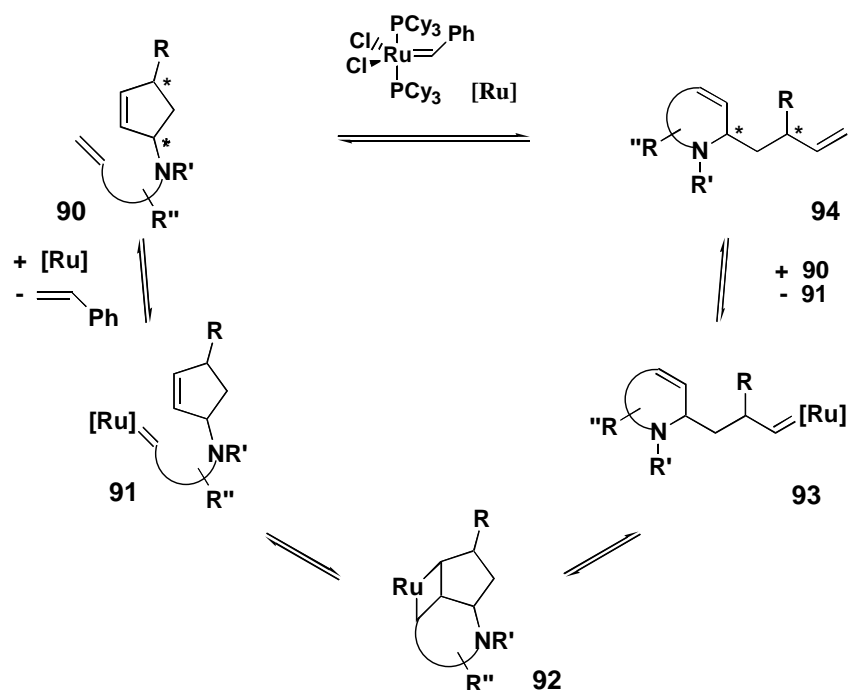
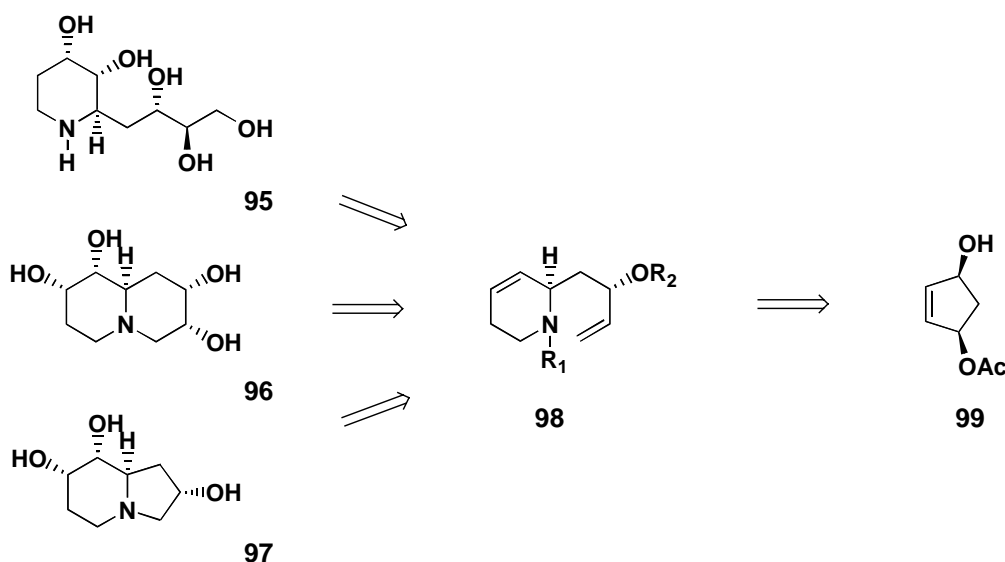


Abbildung 17 Mechanismus der Ringumlagerungsmetathese

3.3. Darstellung von polyhydroxylierten Piperidinen, Indolizidinen und Chinolizidinen

3.3.1. Synthesekonzept

Angestrebt wurde die enantiomerenreine Darstellung der polyhydroxylierten Piperidin-Chinolizidin- bzw. Indolizidinalkaloide **95**, **96** und **97**, wobei die Konfigurationen der vorhandenen Stereozentren durch geringe Änderungen des Syntheseweges leicht variierbar sein sollten (Schema 20). Durch diastereoselektive Dihydroxylierung und entsprechende Cyclisierung sollten sie aus dem ungesättigten Piperidin **98** darstellbar sein. Dieses sollte sich über die rutheniumkatalysierte Ringumlagerung in wenigen Stufen auf das (1*R*,3*S*)-(+)-*cis*-4-Cyclopenten-1,3-diol-1-acetat **99** zurückführen lassen, welches leicht durch enzymatische Hydrolyse des *meso*-Diacetats erhältlich ist.⁷⁴ **99** sollte den Zugang zu verschiedenen enantiomerenreinen Diastereomeren vom Typ **90** ermöglichen. Desweiteren ist der Einfluß der Schutzgruppen R^1 und R^2 auf die Gleichgewichtslage der Ringumlagerung von Interesse.

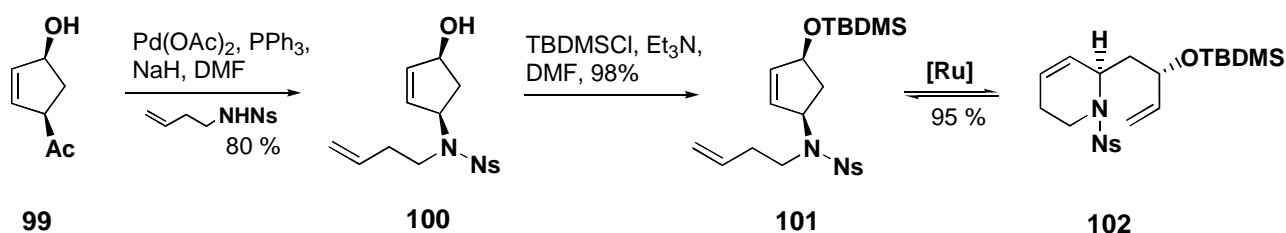


Schema 20 Synthesekonzept

3.3.2. Stereoselektive Synthese des Metathesevorläufers und Ringumlagerung zum Schlüsselintermediat **102** (**98**)

Ausgehend von enantiomerenreinem **99** wurde das Cyclopentenderivat **100** durch eine Pd^0 -katalysierte Allylierung von *N*-Nosyl-butenylamin mit **98** hergestellt (Schema 21). Untersuchungen zeigten, daß sich die Einführung einer sperrigen TBDMS-Schutzgruppe (**101**) positiv auf die Lage des Gleichgewichts der anschließenden Ringumlagerung auswirkt. Dagegen führt die Umlagerung von **100** mit freier Hydroxylgruppe lediglich zu einem Edukt/Produktgemisch von 1:2. Dies könnte zum einen an der erhöhten Ringspannung von **101**, bedingt durch die sterisch anspruchsvolle TBDMS-Gruppe und zum anderen an der Vermeidung einer Komplexierung des Katalysators durch die freie OH-Gruppe liegen.

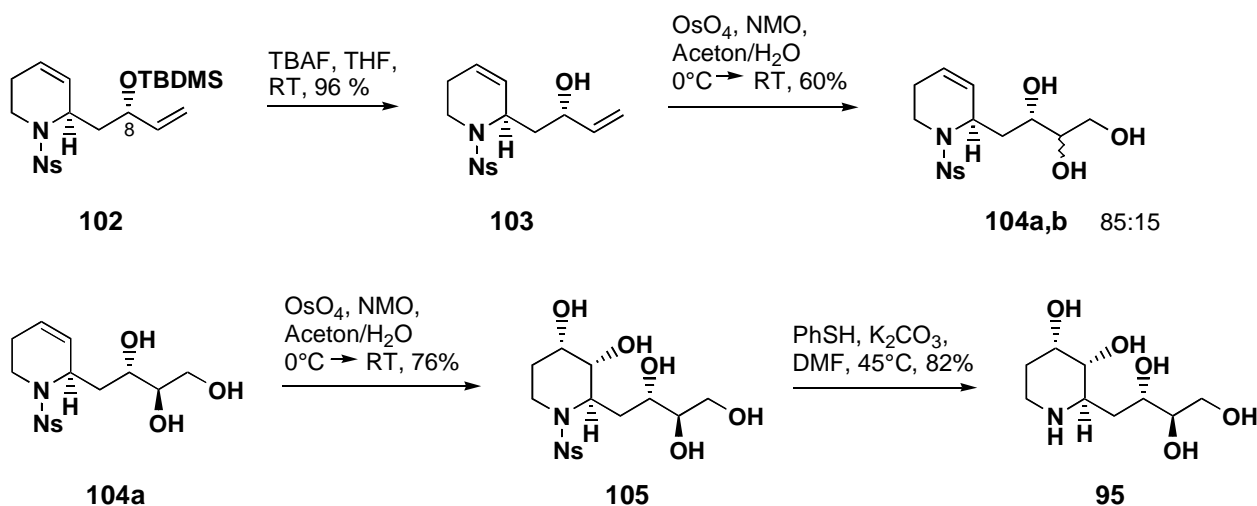
Die Umlagerung mit 1 mol % **[Ru]** bei einer Substratkonzentration von 0.1 mol/L in Dichlormethan bei RT lieferte nach 48 h ein NMR-spektroskopisch einheitliches Produkt **102**. Durch Zugabe von Ethylen gelang es, Dimerisationsnebenreaktionen durch Kreuzmetathesen zu unterdrücken. Das ungesättigte Piperidin **102** konnte nach Filtration über Kieselgel nahezu quantitativ erhalten werden. Dieses in wenigen Schritten mit sehr guten Ausbeuten synthetisierbare enantiomerenreine Schlüsselsubstrat wurde im folgenden in der Synthese der Alkaloide **95**, **96** und **97** eingesetzt.

Schema 21 Darstellung des Schlüsselintermediats **102**

Der Einfluß verschiedener Amin-Schutzgruppen auf die Ringumlagerung kann durch Vergleich mit den Ergebnissen von R. Stragies beziffert werden. Unter Verwendung einer Tosyl-Schutzgruppe wurde ein Edukt/Produktverhältnis von 1:6, unter Verwendung einer Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe von 1:8 beobachtet.⁷⁵ Der Vorteil liegt demzufolge klar in der Verwendung der Nosyl-Schutzgruppe.

3.3.3. Diastereoselektive Überführung des Schlüsselintermediats **102** in das Piperidin **95** mit funktionalisierter Seitenkette

Das Metatheseprodukt **102** wurde zuerst in der Darstellung des sialinsäureverwandten Piperidins **95** mit polarer Seitenkette (s. Kapitel 1) eingesetzt. Die Hydroxylgruppe an C8 wurde zunächst entschützt, um sie im nächsten Schritt als dirigierende Einheit zu verwenden (Schema 22). Angestrebt wurde die chemo- und diastereoselektive Dihydroxylierung der terminalen Doppelbindung in **103**. Die Umsetzung mit katalytischen Mengen OsO₄ lieferte das Triol **104a,b** in 60 % Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 85:15. Verbindung **104a** konnte als Hauptdiastereomer isoliert werden und ließ sich diastereoselektiv (> 95 % de, ¹H-NMR) zu dem Pentaol **105** umsetzen. Nach Entschützen desamins erhielt man das Piperidin **95** als farbloses Öl.

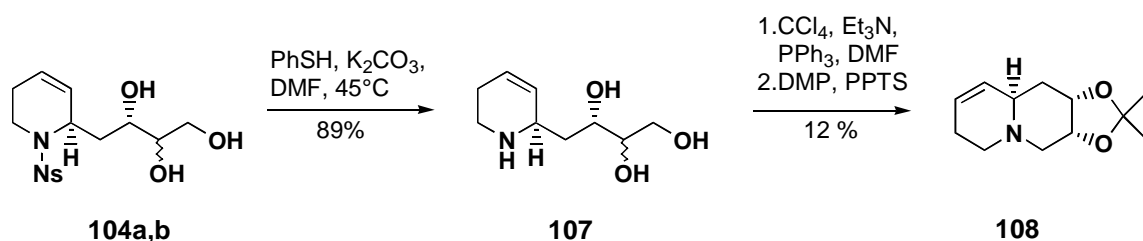


Schema 22 Darstellung von (R)-2-[(2R,3S),4]-Trihydroxy-but-3-enyl)-(3R,4S)-3,4-dihydroxypiperidin **95**

3.3.4. Diastereoselektive Überführung des Schlüsselintermediats **102** in das Chinolizidin **96**

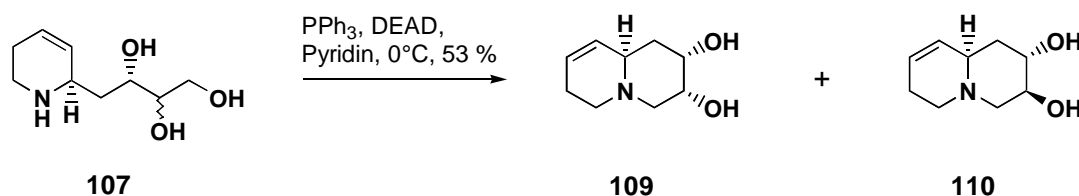
Durch geringe Variation der beschriebenen Syntheseroute ist, ausgehend vom Schlüsselintermediat **102**, auch ein kurzer stereoselektiver Zugang zu polyhydroxylierten Chinolizidinen möglich. **104a,b** wurde dazu entschützt und mehreren Cyclisierungsversuchen unterworfen. Zunächst wurde **107** mit

CCl_4 , Et_3N und zum Schluß mit PPh_3 umgesetzt. Schon nach kurzer Zeit wurde kein Edukt mehr detektiert. Das Produkt ließ sich nicht aus dem Reaktionsgemisch isolieren. Aufschlännen des Rohproduktes in Dimethoxypropan unter schwach sauren Bedingungen lieferte das leicht separierbare Acetal **108**, wobei lediglich das Hauptdiastereomer isoliert werden konnte. Die Ausbeute von 12 % war nicht zufriedenstellend. Auch eine Änderung der Reihenfolge in der Zugabe der Cyclisierungsreagenzien (1. CCl_4 , 2. PPh_3 , 3. Et_3N) oder die Verwendung von CBr_4 sowie eine Erhöhung der Temperatur brachte keine Verbesserung des Resultats.



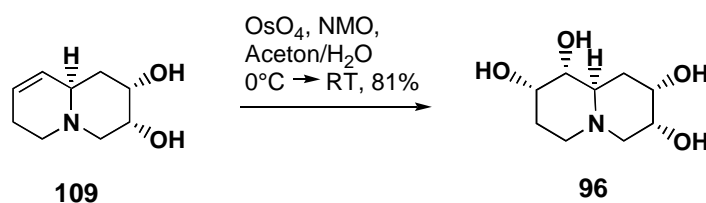
Schema 23 Studien zur Cyclisierung 1

Das beste Ergebnis konnte dann mit 53 %iger Ausbeute in einer Mitsunobureaktion in Pyridin bei 0°C erzielt werden.⁷⁶ Die Anordnung der Hydroxylgruppen an C8 und C9 im Hauptdiastereomer konnte auf der Stufe des Chinolizidins **109** bzw. **110** anhand von NOE-Effekten belegt werden. Die chromatographische Trennung des Diastereomergemisches der Dihydroxylierung war auf der Stufe der ungesättigten Chinolizidine **109** und **110** leicht möglich.



Schema 24 Studien zur Cyclisierung 2

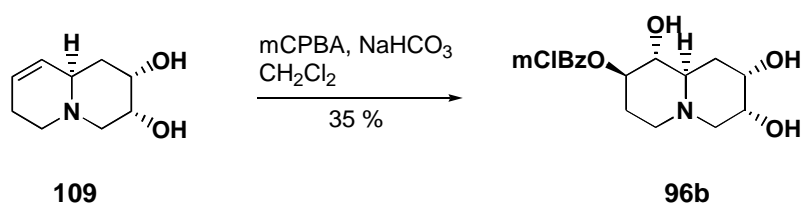
Die Doppelbindung in **109** eröffnet verschiedene Möglichkeiten der Funktionalisierung. *Cis*-Dihydroxylierung mit OsO_4 und NMO führte mit hoher Diastereoselektivität zu dem Tetraol **96** (81%, >95% de; 1 Diastereomer im ^1H -NMR-Spektrum). (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,9*aR*)-Octahydro-chinolizin-1,2,7,8-tetraol **96** wurde somit in einer Gesamtausbeute von 13 % über 8 Stufen erhalten.



Schema 25 Darstellung von (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,9*aR*)-Octahydrochinolizidin-1,2,7,8-tetraol **96**

Die Umsetzung des Dihydroxychinolizidins **110** mit OsO_4 und NMO führte zu dem entsprechenden Tetrahydroxychinolizidin **96a** mit 55 % Ausbeute und 80 % de.

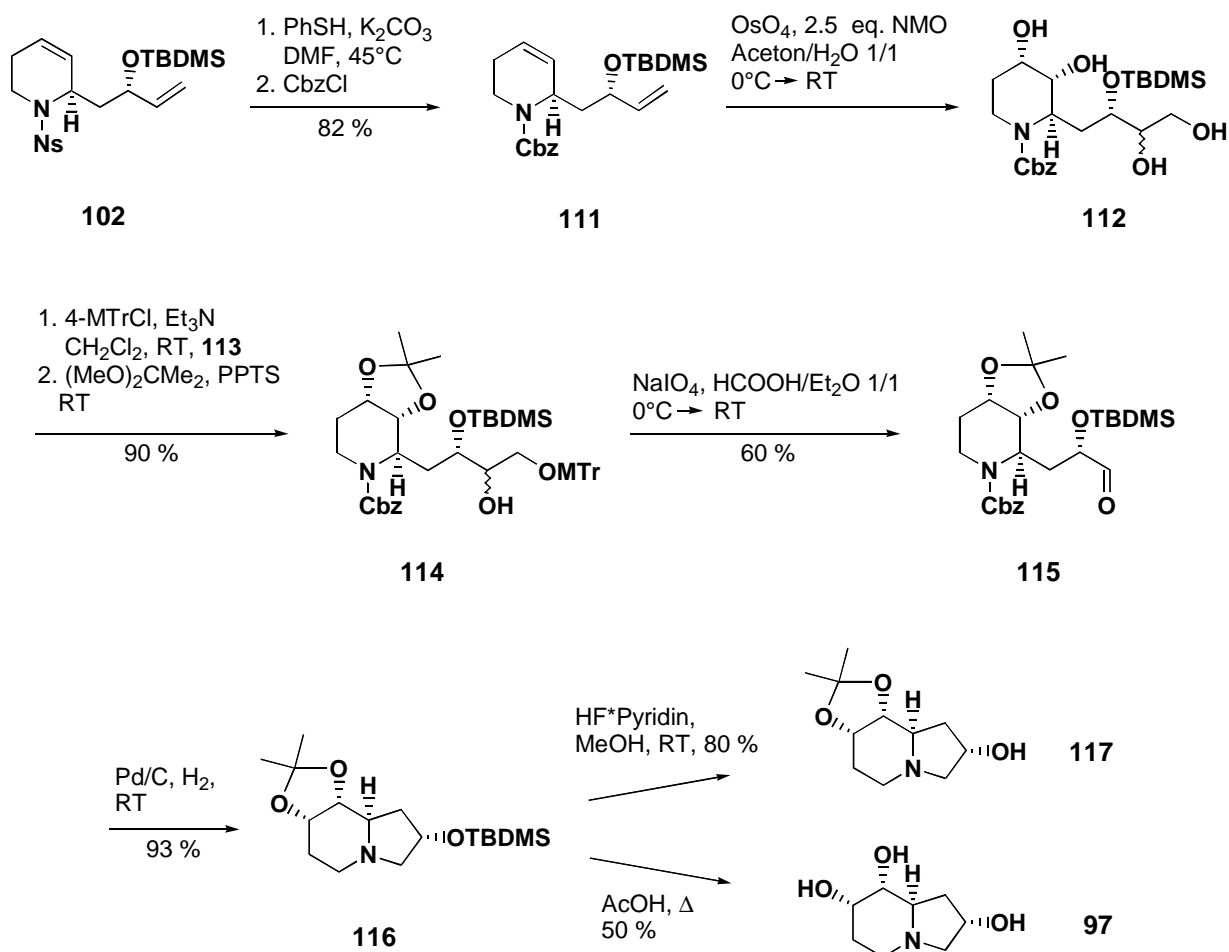
Zur Darstellung eines Epoxids, welches weitere Möglichkeiten zur Einführung funktioneller Gruppen bietet, wurde **109** mit *m*-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Die Verwendung eines geringen Überschußes an mCPBA führte nur zur Bildung des Salzes **109**-*m*-Chlorperbenzoesäure. Der Umsatz von **109** mit 2.5 eq. mCPBA in Gegenwart von NaHCO_3 führte zur unmittelbaren stereoselektiven Ringöffnung des Epoxids unter Bildung des geschützten *trans*-Diols **96b**.



Schema 26

3.3.5. Diastereoselektive Überführung des Schlüsselintermediats **102** in das Indolizidin **97**

Zur Darstellung des Indolizidinazazuckers **97** wurde der Stickstoff in **102** zunächst in einer Eintopfsynthese mit einer Benzyloxycarbonyl-Gruppe geschützt (**111**; Schema 27). Die Pd^0 -katalysierte Kupplung mit Butenylamin zu **100** lieferte unter Verwendung der Nosyl-Schutzgruppe gute Ergebnisse. Bei der über einen Aldehyd geplanten Cyclisierung erwiesen sich die basischen Abspaltbedingungen der Nosyl-Schutzgruppe jedoch als nicht kompatibel. Eine Pd^0 -katalysierte Kupplung mit Benzyloxycarbonyl-geschütztem Butenylamin zu **100** gelang nicht, da dieses dafür nicht nukleophil genug ist. Daher wurde ein Schutzgruppenwechsel an dieser Stelle notwendig.



Schema 27 Darstellung von (2S,7S,8R,8aR)-Octahydroindolizidin-2,7,8-triol **97**

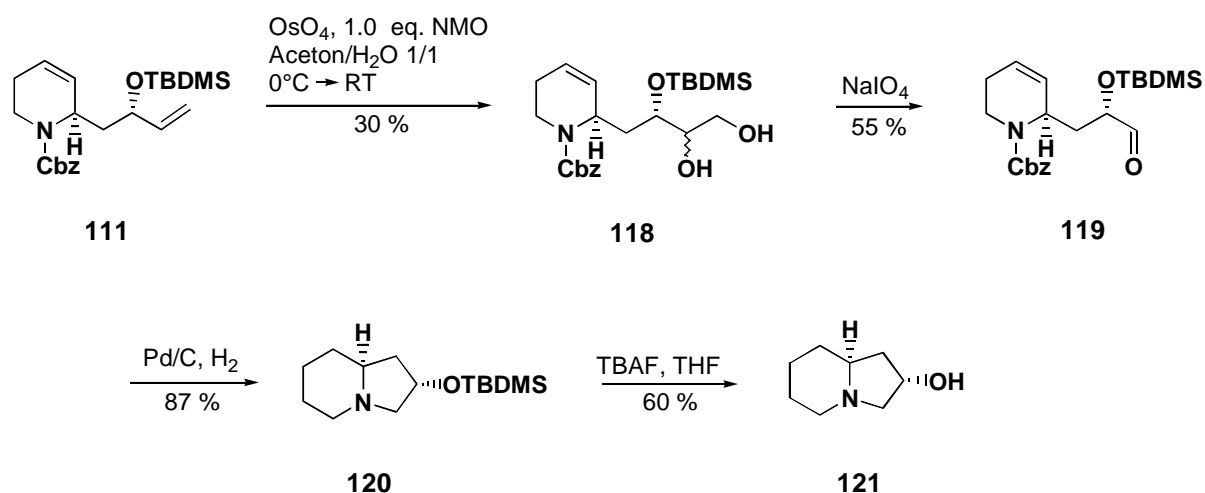
Im nächsten Schritt sollten beide Doppelbindungen des Piperidins **111** dihydroxyliert werden. Deshalb wurde **111** mit einer katalytischen Menge an OsO₄ und 2.5 eq. NMO vollständig umgesetzt. Die cyclische Doppelbindung wurde erwartungsgemäß ausschließlich von der α-Seite angegriffen, während die Stereoselektion in der Seitenkette unvollständig war, so daß zwei Diastereomere **112** im Verhältnis 1:3 erhalten wurden. Da die Konfiguration der acyclischen sekundären Hydroxylgruppe für den weiteren Syntheseweg ohne Bedeutung war, wurde auf eine stereochemische Zuweisung verzichtet. Um für Folgereaktionen zwischen dem cyclischen und acyclischen Diol differenzieren zu können, wurde durch portionsweise Zugabe von ca. 1.5 eq. 4-Methoxytritylchlorid über 48 h zunächst der primäre Alkohol in **112** mit der sterisch anspruchsvollen 4-Methoxytritylgruppe selektiv geschützt (**113**).⁷⁷ Anschließend wurde die verbleibende Dioleinheit über 72 h in Dimethoxypropan⁷⁸ acetalisiert. Das orthogonal geschützte Piperidinderivat **114** ließ sich in 90 %iger Ausbeute ausgehend von **111** isolieren. Die Wahl der Schutzgruppen ermöglichte die selektive Abspaltung der 4-Methoxytritylschutzgruppe in **112** unter milden sauren Bedingungen.⁷⁹ Die daraus resultierende freie Dioleinheit konnte dann unter den

gleichen Bedingungen in einer Eintopfreaktion durch Periodatzugabe oxidativ zum Aldehyd **115** gespalten werden.

Die Synthese des Aldehyds **115** wurde gewählt, da dieser einen optimalen Vorläufer für den zweiten Ringschluß darstellt. So liefert die reduktive Aminierung mit Pd/C und H₂ unter Atmosphärendruck nahezu quantitativ das Indolizidin **116**. Mit konzentrierter, refluxierender Essigsäure wurde abschließend vollständig entschützt und das neue (2*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-Octahydroindolizin-2,7,8-triol **97** in einer Gesamtausbeute von 13% (10 Stufen) erhalten (Schema 21). Eine selektive Abspaltung der TBDMS-Gruppe und damit die Eröffnung weiterer Möglichkeiten der Funktionalisierung (**117**) gelang durch vorsichtige Zugabe von HF·Pyridin unter DC-Kontrolle.

3.3.6. Diastereoselektive Überführung des Schlüsselintermediats **102** in das Indolizidin **121**

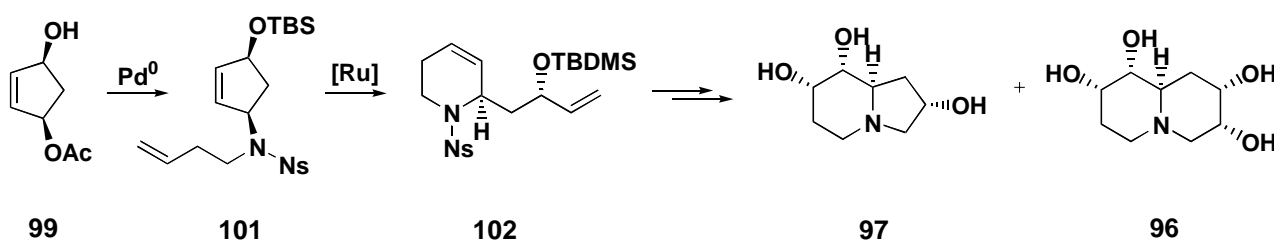
Ausgehend von dem Tetrahydropyridin **102** konnte auch das monohydroxylierte Indolizidin **121** in wenigen Stufen enantiomerenrein dargestellt werden (Schema 22). Dazu wurde **111** mit OsO₄ und 1.0 eq. NMO umgesetzt. Das erhaltene Isomerengemisch aus im Ring dihydroxyliertem und an der terminalen Doppelbindung umgesetzten Produkt ließ sich chromatographisch leicht trennen. Das Triol **118** wurde dabei in 30 % Ausbeute isoliert. Nach oxidativer Spaltung der Dioleinheit zum Aldehyd **119**, gefolgt von einer reduktiven Aminierung als Cyclisierungsschritt und Entschützen der Hydroxylgruppe in **120** konnte das Indolizidin **121** isoliert werden.



Schema 28 Darstellung von (2*S*,8*aS*)-Octahydroindolizin-2-ol **121**

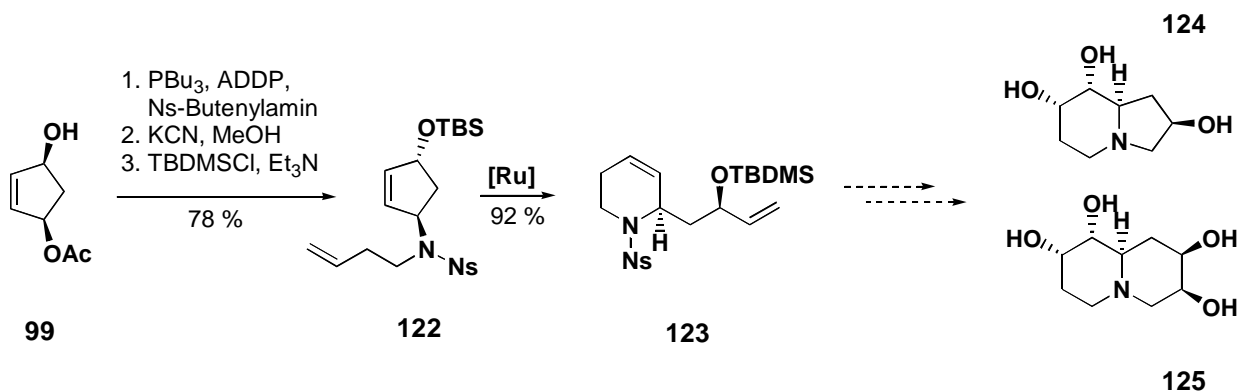
3.4. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Teil der Arbeit konnte ein variabler Zugang zu verschiedenen Arten von Azazuckern geschaffen werden. Ausgehend von dem einfachen Synthesebaustein **99** konnte über eine Pd^0 -katalysierte Allylierung und anschließende Ringöffnung-Ringschluß-Tandemmetathese das breit einsetzbare Schlüsselintermediat **102** aufgebaut werden. Die richtige Wahl der Schutzgruppen im Metathesevorläufer ermöglichte die vollständige Verschiebung des Gleichgewichtes der Reaktion auf die Seite des Produkts. Die über einen Chiralitätstransfer in **102** eingeführten definiert konfigurierten Stereozentren wurden zum selektiven Aufbau von bis zu drei neuen Stereozentren genutzt. Je nach verwendetem Enantiomer von **99** lassen sich die entsprechenden Enantiomere von **96** und **97** darstellen. Die zunächst auf cis-Dihydroxylierungen beschränkte Funktionalisierung der Doppelbindungen sollte auf Aminohydroxylierungen oder Epoxidierungen zur Synthese verschieden substituierter Derivate ausbaubar sein.



Schema 29 Zusammenfassung

Die Einführung des Butenylamins über eine Mitsunobureaktion erlaubte eine Variation der Stereochemie (Schema 30). Die anschließende Ringumlagerung verläuft ebenfalls nahezu quantitativ. Durch entsprechende Funktionalisierung und anschließende Cyclisierung sollten sich Indolizidine wie z.B. **124** und Chinolizidine wie **126** darstellen lassen.



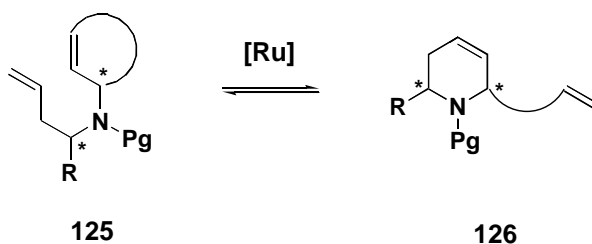
Schema 30 Variation der Konfiguration

Kapitel 4

Darstellung α,α' -disubstituierter enantiomerenreiner Piperidine und abgeleiteter Indolizidin- und Chinolizidinazazucker via rutheniumkatalysierter Ringumlagerung

4.1. Einleitung

Im Anschluß an die Anwendung des vorgestellten Konzeptes der rutheniumkatalysierten Ringumlagerung in der Synthese verschiedener Azazucker (s. Kapitel 3) war dessen Erweiterung zur Darstellung von α,α' -disubstituierten Piperidinen und Folgeprodukten von Interesse. Diese könnten sich in Azazuckeranaloga der Neuraminsäure oder ringerweiterte Analoga der bicyclischen Zucker Australin **25** oder Alexin **26** überführen lassen. Die Übertragung der Metatheseumlagerung **90** \rightarrow **94** auf Cyclen mit substituierter olefinischer Seitenkette sollte wie im Fall **126** \rightarrow **127** dargestellt, in Abhängigkeit von den markierten Stereozentren, zu definiert konfigurierten *cis* oder *trans* α,α' -disubstituierten Piperidinderivaten führen (Schema 31). Neben der Frage nach der Gleichgewichtslage einer solchen Umlagerung interessierte auch, ob die beiden möglichen Diastereomeren von **126** ein unterschiedliches Metatheseverhalten zeigen, d.h. verschiedene Umlagerungsgeschwindigkeiten auftreten, die dann für eine Diastereomerentrennung genutzt werden könnten.

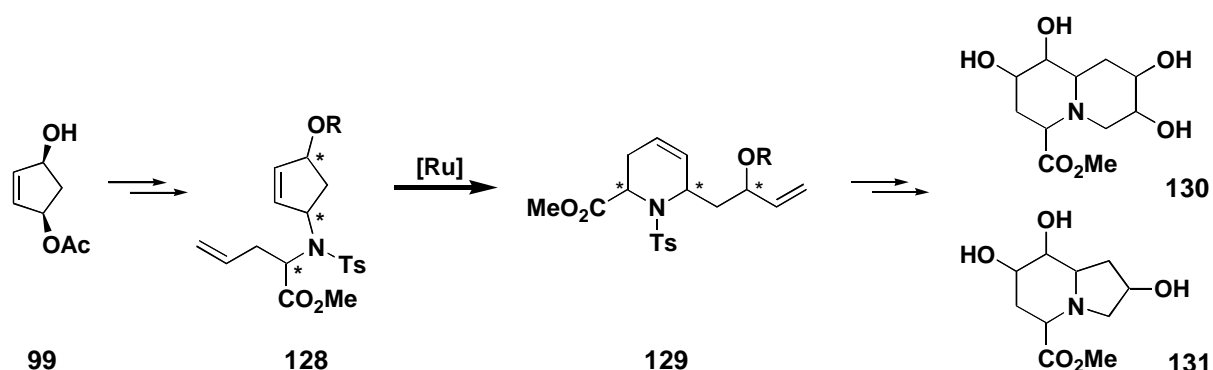


Schema 31

4.2. Synthesekonzept

Ausgehend von enantiomerenreinem (1*R*,3*S*)-(+)-*cis*-4-Cyclopenten-1,3-diol-1-acetat **99** war die Synthese eines Metathesevorläufers mit substituierter Seitenkette geplant. Als Substituenten der flexible Möglichkeiten bei Folgereaktionen bieten sollte, wurde eine Estergruppe und damit ein Allylglycinderivat gewählt. Allylglycinverbindungen wurden bereits mehrfach in Metathesen eingesetzt.⁸⁰ Eine Racemisierung ist unter den milden, neutralen Bedingungen der Metathese nicht zu erwarten. Die Konfigurationen der gekennzeichneten Stereozentren sollten definiert, aber

variabel aufbaubar und über die Ringumlagerung in das Tetrahydropyridin **126** transferierbar sein. Dabei waren die Gleichgewichtslage und die Diastereoselektivität der Umlagerung zu untersuchen.

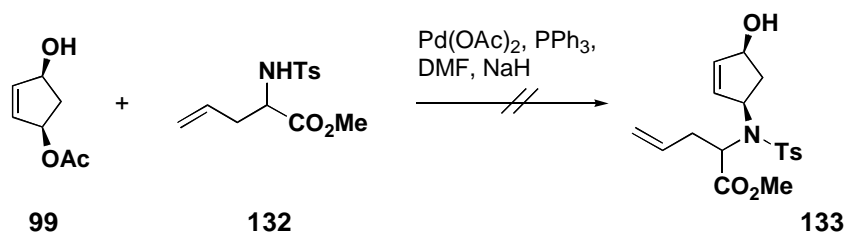


Schema 32 Synthesekonzept

Darauffolgendes Ziel war die Überführung des Tetrahydropyridins **129** in biologisch interessante Verbindungen. Das Konzept sollte daher ebenfalls zum stereoselektiven Aufbau enantiomerenreiner, polyhydroxylierter Indolizidine und Chinolizidine wie **131** und **130** genutzt werden.

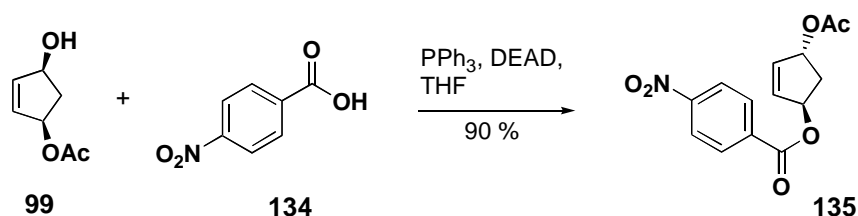
4.3. Synthese des Metathesevorläufers und rutheniumkatalysierte Ringumlagerung

Zur Synthese eines für die Metathesestudien geeigneten Metathesevorläufers war zunächst die Umsetzung von (1*R*,3*S*)-(+)-*cis*-4-Cyclopenten-1,3-diol-1-acetat **99** in einer Pd⁰-katalysierten Allylierung mit racemischem Allylglycin **132** geplant. Die Reaktion lieferte jedoch, vermutlich aus sterischen Gründen, nicht das gewünschte Produkt **133**.



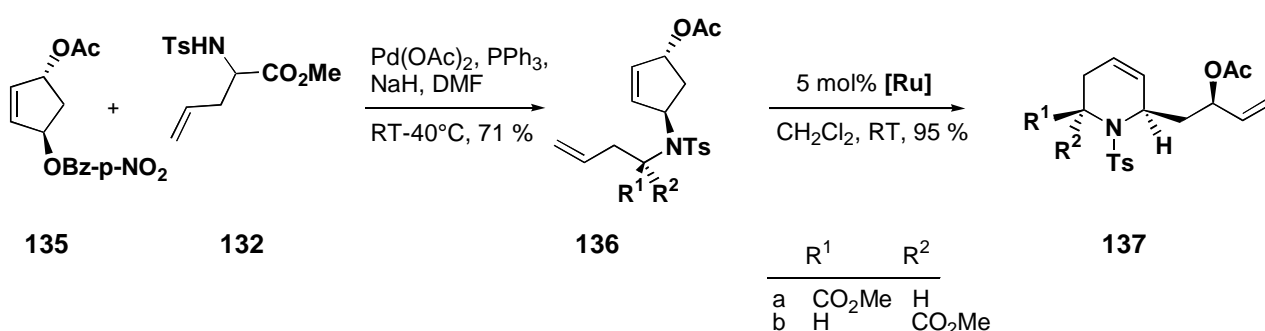
Schema 33

Aus diesem Grund wurde **99** in einer Mitsunobureaktion in das *trans*-substituierte p-Nitrobenzoat **135** überführt (Schema 34).



Schema 34

Die Pd^0 -katalysierte Allylierung von D,L-Allylglycinester **132** mit **135** führte zu der gewünschten 1:1 Mischung der beiden Diastereomere **136 a,b** deren Verhalten es in der Metathese zu untersuchen galt (Schema 35). Unterschiedliche Umlagerungsgeschwindigkeiten von **134a** und **134b** könnten zu einer kinetischen Diastereomerentrennung führen.⁸¹

Schema 35 Darstellung α,α' -disubstituierter Tetrahydropyridine

Die Mischung wurde deshalb bei einer Substratkonzentration von 0.1 mol/L in Dichlormethan mit 5 mol % **[Ru]** versetzt. Das Verfolgen bei Raumtemperatur (^1H -NMR) zeigte eine gleich schnelle Umlagerung beider Verbindungen. Auch unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel (CDCl_3 , CD_2Cl_2 , C_6D_6) und verschiedener Katalysatoren wie **39** oder **40** konnte keine Differenzierung der Umlagerungsgeschwindigkeit erreicht werden. Vermutlich ist das Stereozentrum hier zu weit vom Reaktionsgeschehen entfernt.

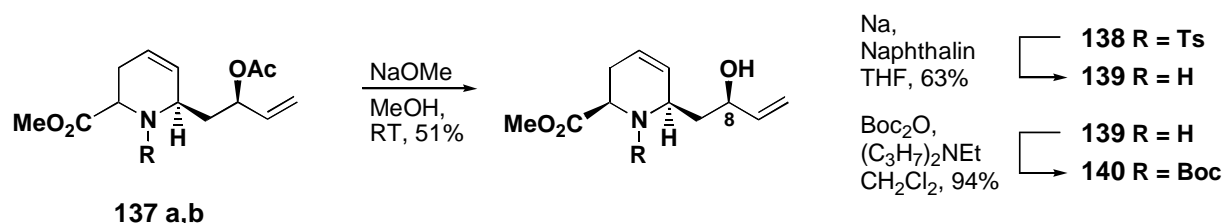
Nach 15 h erfolgte keine Veränderung mehr. Die Lage des Gleichgewichtes der Ringumlagerung lag praktisch vollständig auf der Seite der Pípecolsäureesterderivate **137**.

Nach Filtration über Kieselgel konnte **137** nahezu quantitativ in reiner Form erhalten werden. Da unter diesen Reaktionsbedingungen keine Racemisierung stattfindet, ist es möglich, die vorgestellte Reaktionssequenz mit enantiomerenreinem D- oder L-Allylglycinmethylester durchzuführen und somit zu stereochemisch einheitlichen *cis* oder *trans* α,α' -disubstituierten N-Heterocyclen zu gelangen. Als Beleg wurde reines (-)-**132** eingesetzt und damit bei identischen Ausbeuten ausschließlich der thermodynamisch labile *trans*-Ester **137b** erhalten.

4.4. Diastereoselektive Überführung des Umlagerungsproduktes **137** in das Indolizidin **145**

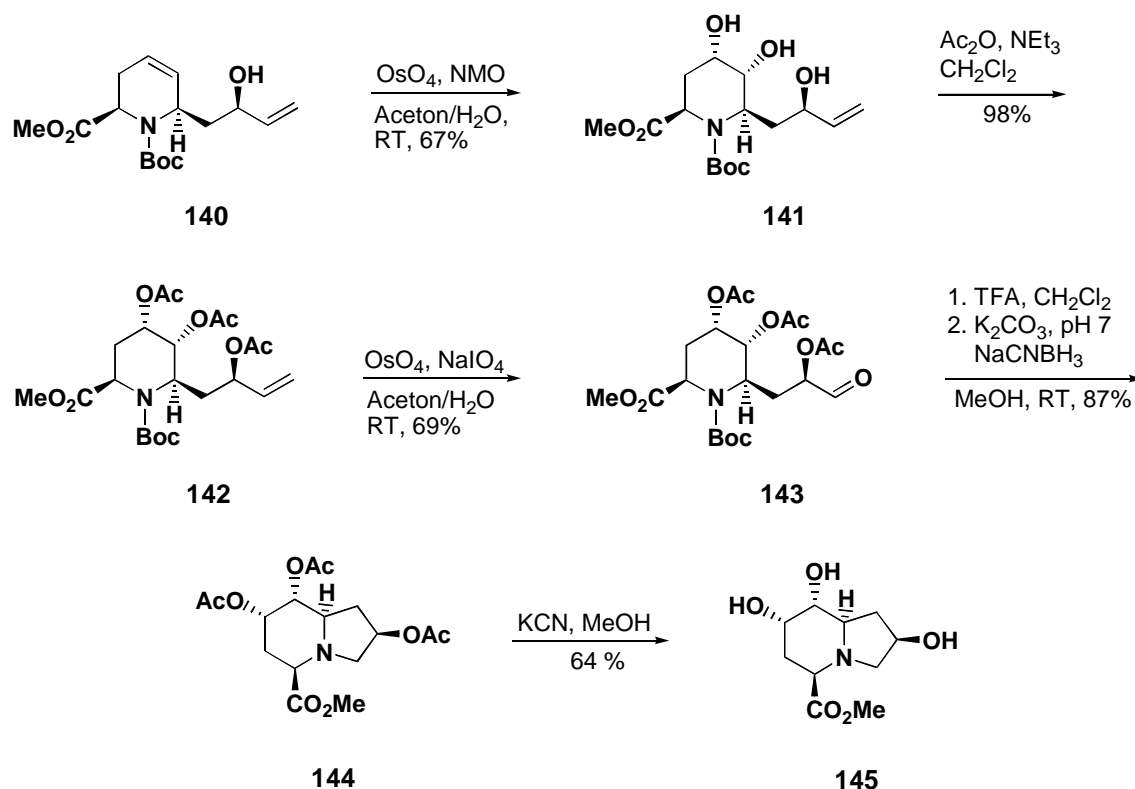
Für die Umwandlung der alkenylsubstituierten Piperidine in Indolizidine ist eine abschließende Fünfringcyclisierung erforderlich. Dies sollte über eine oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung und anschließende reduktive Aminierung mit dem entschützten sekundären Amin möglich sein.

Bei der Synthese des Indolizidins **145** ist das enantiomerenreine *cis*-disubstituierte Pyridin **137a** einzusetzen (Schema 37). Es war jedoch möglich, racemischen Allylglycinmethylester **132** zu verwenden, und das erhaltene Diastereomerengemisch **137 a,b** unter milden Bedingungen mit katalytischen Mengen Natriummethylat, nachträglich zum thermodynamisch stabileren Diastereomer (**2-(R)-138**) zu isomerisieren (Schema 36). Damit ließ sich der Einsatz des wesentlich teureren enantiomerenreinen D-Allylglycins vermeiden. Die Bedingungen der Isomerisierung führten gleichzeitig zur Abspaltung der Acetatschutzgruppe an C8.



Schema 36 Isomerisierung

Für die als abschließenden Cyclisierungsschritt geplante reduktive Aminierung ist die, in der Pd⁰-katalysierten Kupplung zwischen Allylglycinmethylester **132** und **135** vorteilhafte Sulfonyl-Schutzgruppe aufgrund ihrer Abspaltbedingungen ungeeignet. Der günstigste Zeitpunkt eines Schutzgruppenwechsel lag im nächsten Schritt. Nach vorsichtiger reduktiver Spaltung der Tosyl-Schutzgruppe mit Na/Naphthalin (DC-Kontrolle) wurde das resultierende freie Amin **139** mit der sauer spaltbaren *tert*Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe **140** versehen. Die anschließende *cis*-Dihydroxylierung von **140** mit katalytischen Mengen an OsO₄ und 1.0 eq. NMO lieferte unerwartet das Triol **141** (67 %, Schema 37) mit hoher Diastereoselektivität (>95 %; ¹H-NMR). Neben 19 % reisoliertem Edukt fanden sich nur geringe Mengen an vollständig hydroxyliertem Produkt. Dagegen führt die Verwendung des tosylgeschützten Amins **138** in erster Linie zur Umsetzung der terminalen Doppelbindung (83 % bei 95 % Umsatz, Kapitel 4.5.). Die sterisch anspruchsvolle Boc-Schutzgruppe hat hier einen ungewöhnlich hohen Einfluß auf die Regioselektivität der Reaktion. Dies ermöglichte eine deutliche Verkürzung der Synthese an dieser Stelle im Vergleich zur Darstellung des Indolizidins **97**, welches über eine orthogonale Schutzgruppenstrategie (Kapitel 3.3.5.) aufgebaut wurde.



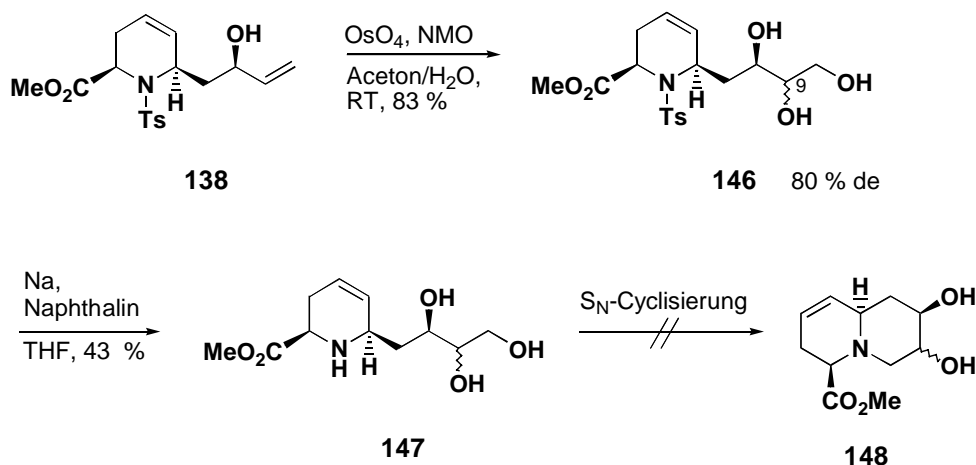
Schema 37 Darstellung von (2*R*,5*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-2,7,8-Trihydroxy-octahydroindolizidin-5-carbonsäuremethyl ester **145**

Das Triol **141** wurde dann in das Triacetat **142** überführt und die Doppelbindung mit katalytischen Mengen an OsO_4 und 5.0 eq. Natriumperiodat oxydativ zum Aldehyd **143** gespalten. Die Boc-Schutzgruppe in **143** wurde anschließend vorsichtig mit Trifluoressigsäure abgespalten (DC-Kontrolle) und das resultierende Imin nach Einstellung des pH-Wertes auf pH 6 mit Natriumcyanoborhydrid reduziert. Die reduktive Aminierung lieferte das gewünschte, neue Indolizidin **145**, welches nach Entschützen von **144** unter milden Bedingungen in einer Gesamtausbeute von 5 % über 11 Stufen erhalten wurde. Somit konnte, ausgehend von dem einfachen Synthesebaustein **99** mit zwei definierten Stereozentren, ein enantiomerenreines, hochfunktionalisiertes Indolizidin **145** mit drei weiteren Stereozentren selektiv aufgebaut werden.

4.5. Studien zur Darstellung des hochfunktionalisierten Chinolizidins **148**

Ausgehend von dem enantiomerenreinen Tetrahydropyridin **138** mit freier Hydroxylgruppe sollte auch ein kurzer Zugang zu funktionalisierten Chinolizidinalkaloiden über einen 2. Cyclisierungsschritt möglich sein. Dazu wurde **138** chemo- und diastereoselektiv an der terminalen Doppelbindung mit OsO_4 und NMO dihydroxyliert (83 % bei 95 % Umsatz, 80 % de). Die absolute Konfiguration an C9 des Hauptdiastereomers ist auf der offenkettigen Stufe **146** nicht eindeutig bestimmbar und sollte auf der Stufe des Chinolizidins **148** erfolgen.

Die nachfolgende reduktive Spaltung der Tosyl-Schutzgruppe lieferte das freie sekundäre Amin **147**. Es wurde nur ein Cyclisierungsversuch unter den schon einmal erfolgreich eingesetzten Mitsunobubedingungen (PPh_3 , DEAD, Pyridin, 0°C) durchgeführt. Hier konnte jedoch im Gegensatz zur Synthese des Chinolizidins **96** in Kapitel 3.3.4. kein entsprechendes Produkt isoliert und auch kein Edukt zurückgewonnen werden. Das Problem ist wahrscheinlich, in dem höheren sterischen Anspruch, aufgrund des zusätzlichen Substituenten in α -Stellung, und in möglichen Nebenreaktionen der Estergruppe zu suchen.



Schema 38 Studien zur Synthese des Chinolizidins **148**

4.6. Zusammenfassung und Ausblick

Durch den Einsatz von Cyclen mit substituierter Alkenylseitenkette konnte das Konzept der rutheniumkatalysierten Umlagerung auf höher substituierter Edukte erweitert werden. Die Umlagerung zu **137** verlief quantitativ. Eine Differenzierung der Umlagerungsgeschwindigkeiten der beiden Diastereomere **136a** und **136b** wurde dabei nicht beobachtet. Durch die Verwendung enantiomerenreiner Allylglycinderivate ließen sich gezielt *cis*- und *trans*- α,α' -disubstituierte Tetrahydropyridine **137** aufbauen.

Bei der Überführung des Umlagerungsproduktes **137** in das neue, enantiomerenreine, hochfunktionalisierte Azazuckeranalogon **145** konnte durch eine basenkatalysierte Isomerisierung ein neues Stereozentrum eingestellt werden. Die anschließende diastereoselektive OsO_4 -katalysierte *cis*-Dihydroxylierung ermöglichte die Einführung weiterer Stereozentren. So gelang es, ausgehend von dem einfachen Synthesebaustein **99** mit zwei definierten Stereozentren durch Chiralitätstransfer drei weitere selektiv aufzubauen. Die Anwendung des Synthesepinzips auf andere Mitglieder der Indolizidinfamilie sollte durch einfache Modifikationen der oben beschriebenen Route erreicht

werden können. Die Darstellung funktionalisierter Chinolizidine scheiterte an der Cyclisierung des zweiten Ringes. Durch Auffinden einer geeigneten Methode (über ein Mesylat, ein Säureamid oder mit PPh_3 , CCl_4 , Et_3N) sollte auch dies gelingen.

Anhand der vorgestellten Ergebnisse wurde das Potential der rutheniumkatalysierten Umlagerung zum Aufbau enantiomerenreiner Heterocyclen belegt. Dabei ist der Chiralitätstransfer von leicht zugänglichen Carbocyclen wie **99** zu den vorgestellten, hochfunktionalisierten Produkten besonders wertvoll.

II Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen

1.1 Analysengeräte

^1H -NMR Spektren wurden mit den Spektrometern AM 400 (400 MHz) und DRX 500 (500 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Das verwendete Lösungsmittel ist jeweils vermerkt. Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten [ppm] gegen das jeweilige Lösungsmittel als internen Standard angegeben. Für die Signale werden folgende Abkürzungen benutzt : s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett), b (verbreitertes Signal). Die Kopplungskonstanten sind auf 0.5 Hz gerundet angegeben.

^{13}C -NMR Spektren wurden mit den Spektrometern AM 270 (67.5 MHz), AM 400 (100.6 MHz) und DRX 500 (125.7 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Das verwendete Lösungsmittel ist jeweils vermerkt. Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten [ppm] gegen das jeweilige Lösungsmittel als internen Standard angegeben. Die Anzahl der direkt gebundenen Protonen wurde aus DEPT-Spektren ermittelt.

Elementaranalysen wurden auf einem Elementar Vario El der Firma Analytik Jena durchgeführt.

Massenspektren (MS) und hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden auf einem Finnigan MAT 95 SQ oder Varian MAT 711 aufgenommen. Bei EI-Messungen betrug das Ionisierungspotential 70 eV. Für die Fragmentionen sind die Quotienten m/z und die relativen Intensitäten der Signale in Klammern angegeben. Bei FAB-Messungen diente 3-Nitrobenzylalkohol als Matrix.

Infrarotspektren (IR) wurden mit dem FTIR-Spektrometer Magna 750 der Firma Nicolet im ATR-Verfahren aufgenommen. Die Lage der charakteristischen Banden ist in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben. Ihre Intensitäten werden wie folgt gekennzeichnet: s (stark), m (mittel), w (schwach).

Spezifische Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit dem Polarimeter 141 der Firma Perkin-Elmer bei 589 nm (Natrium-D-Linie) bei Raumtemperatur gemessen. Das verwendete Lösungsmittel ist jeweils vermerkt, die Konzentrationen sind in $^{1/10}$ mg/mL angegeben.

Schmelzpunkte wurden mit einem *Leica* Galen III Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert.

Dünnschichtchromatogramme wurden mit DC-Folien der Firma Merck (Kieselgel oder Aluminiumoxid neutral 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) angefertigt. Das Anfärben erfolgte mit dem Sprühreagenz nach Usui oder mit Kaliumpermanganatlösung. Für die präparative DC wurden ICN Silica-Rapid-Platten F₂₅₄ verwendet.

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firma Baker (Korngröße 0.043-0.06 mm) oder Aluminiumoxid neutral (Korngröße 0.035-0.05 mm) bei 0.1 bar durchgeführt.

Chirale HPLC wurde unter Verwendung einer Chiracel OD-H Trennsäule der Firma Daicel Chem. Ind. LTD durchgeführt. Als mobile Phase diente Isopropanol/Hexan (10+90) mit einer Fließrate von 0.5 ml/min.

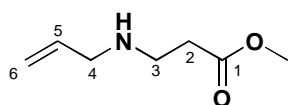
Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und gegebenenfalls getrocknet. THF wurde über Kalium, Et₂O über Natrium und CH₂Cl₂ über CaH₂ getrocknet und abdestilliert.

Schutzgas ist Stickstoff.

2. Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten

2.2. Experimenteller Teil zu Kapitel 2

3-Allylaminopropionsäuremethylester



Acrylsäuremethylester (2.5 g, 0.03 mol) wurde in EtOH (5 ml) gelöst und langsam zu einer Lösung von Allylamin (8.3 g, 0.144 mol, 5eq.) in EtOH (10 ml) zugetropft. Nach 1h wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Triethylamin 1%). Man erhielt 3.8 g (95 %) 3-Allylaminopropionsäuremethylester als blaßgelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 5.85 (m, 1H, H-5); 5.15 (ddt, J = 17/1.6/1.2 Hz, 1H, H-6_{trans}); 5.06 (ddt, J = 10/1.6/1.2 Hz, 1H, H-6_{cis}); 3.65 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 3.23 (dt, J = 6/1.2 Hz, 2H, H-4); 2.85 (t, J = 6 Hz, 2H, H-3); 2.50 (t, J = 6 Hz, 2H, H-2).

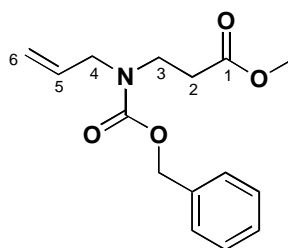
¹³C-NMR (67.5 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 172.7 (C=O); 136.3 (CH, C-5); 115.5 (CH₂, C-6); 51.8 (CH₂, C-4); 51.1 (CH₃, OCH₃); 43.9 (CH₂, C-3); 34.1 (CH₂, C-2).

IR (ATR): ν = 3331 (w), 2953 (m), 1734 (s), 1174 (m), 955 (m), 918 (m), 767 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 142 (M⁺ - H, 8), 84 (100).

HRMS (C₇H₁₂O₂N): ber. 142.0868, gef. 142.0871.

3-(Allylbenzyloxycarbonylamino)-propionsäuremethylester 59



3-Allylaminopropionsäuremethylester (3 g, 0.021 mol) wurde in CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst und mit Benzyloxycarbonylchlorid (3.9 g, 0.023 mol, 1.1 eq.) und Triethylamin (4.3 g, 0.042 mol, 2 eq.) versetzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Hexan/MTBE 4/1). Man erhielt 5.2 g (90 %) 3-(Allylbenzyloxycarbonylamino)-propionsäuremethylester **59** als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-DMSO 120°C: δ [ppm] = 7.34 (m, 5H, H-Ar); 5.80 (m, 1H, H-5); 5.16 (m, 2H, H-6); 5.10 (s, 2H, H-CH₂O); 3.90 (dt, J = 5/1 Hz, 2H, H-4); 3.60 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 3.50 (t, J = 7 Hz, 2H, H-3); 2.56 (t, J = 7 Hz, 2H, H-2).

^{13}C -NMR (67.5 MHz) d-CHCl_3 (2 Amidisomere): δ [ppm] = 172.0 ($\text{C}_1=\text{O}$); 155.8 ($\text{C}_{\text{Cbz}}=\text{O}$); 136.5 (C_q , C-Ar); 133.6 (CH, C-5); 128.4, 127.9, 127.7 (CH, C-Ar); 117.2, 116.6 (CH_2 , C-6); 67.2 (CH_2 , OCH_2); 51.6 (CH_3 , OCH_3); 50.3 (CH_2 , C-4); 43.4, 42.3 (CH_2 , C-3); 33.5, 33.0 (CH_2 , C-2).

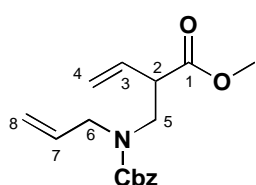
IR (ATR): ν = 3033 (w), 2952 (m), 1736 (s), 1698 (s), 1414 (m), 1241 (s), 984 (m), 922 (m), 698 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 277 (M^+ , 2); 142 (100); 91 (100); 68 (56).

HRMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$): ber. 277.1314, gef. 277.1311.

EA ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$): ber. C 65.01; H 6.85; N 5.05 gef. 65.03; H 6.93; N 5.10.

2-[(Allylbenzyloxycarbonylamino)-methyl]-but-3-ensäuremethylester **61**



In einem ausgeheizten Kolben wurde unter Schutzgas Diisopropylamin (1.58 g, 0.016 mol) in THF (20 mL) bei -78°C vorgelegt und mit *n*-Butyllithium (9.7 mL, 1.6 molar in THF) versetzt. Nach 30 min wurde **59** (3.94 g, 0.014 mol) in THF (15 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 2h bei -78°C gerührt, dann wurde eine Lösung von α -TBDMS-Acetaldehyd (1.5 g, 9.4 mmol) in THF (10 mL)

zugegeben. Anschließend wurde weitere 15 min bei -78°C gerührt, auf -20°C erwärmt und mit gesättigter NaCl-Lsg. gequencht. Zur Aufarbeitung wurden die Phasen getrennt, und die wässrige mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, langsam mit 2 mL Bortrifluoridetherat versetzt und die Produktbildung dünnschichtchromatographisch verfolgt. Durch Übersichten der organischen Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. wurde überschüssiges Bortrifluorid vernichtet. Nach Phasentrennung, mehrfacher Extraktion mit CH_2Cl_2 , Trocknen über MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde das anfallende Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (Hexan/MTBE 4/1) gereinigt. Man erhielt 1.15g (40 %) 2-[(Allyl-benzyloxycarbonyl-amino)-methyl]-but-3-ensäuremethylester **61** als farbloses Öl.

^1H -NMR (400 MHz) d-DMSO 120°C : δ [ppm] = 7.34 (m, 5H, H-Ar); 5.80 (m, 2H, H-3/H-7); 5.16 (m, 4H, H-4/H-8); 5.12 (s, 2H, H- CH_2O); 3.92 (dd, J = 16/6 Hz, 1H, H-5a); 3.88 (dd, J = 16/6 Hz, 1H, H-5b); 3.60 (s, 3H, H- CO_2CH_3); 3.30 (m, 3H, H-2/H-6).

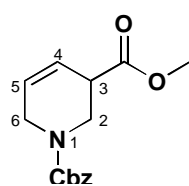
^{13}C -NMR (67.5 MHz) d-CHCl_3 (2 Amidisomere): δ [ppm] = 172.9 ($\text{C}_1=\text{O}$); 156.0 ($\text{C}_{\text{Cbz}}=\text{O}$); 136.6 (C_q , C-Ar); 133.4, 133.2, 133.1, 133.0 (CH, C-3/C-7); 128.4, 127.9, 127.6 (CH, C-Ar); 119.1, 119.0 (CH_2 , C-4); 117.2, 116.6 (CH_2 , C-8); 67.3, 67.1 (CH_2 , OCH_2); 51.9 (CH_3 , OCH_3); 50.6 (CH_2 , C-6); 49.7, 49.0 (CH, C-2); 49.2, 48.1 (CH_2 , C-5).

IR (ATR): ν = 3033 (w), 2952 (m), 1736 (s), 1703 (s), 1414 (m), 1240 (s), 926 (m), 699 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 303 (M^+ , 1); 160 (12); 91 (100).

HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$): ber. 303.1470, gef. 303.1477.

EA ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$): ber. C 67.35; H 6.92; N 4.62 gef. 67.08; H 7.07; N 4.71.

N*-(Benzyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester **62*

61 (2.35 g, 7.7 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre (Glovebox) in CH₂Cl₂ gelöst und mit [**Ru**] (64 mg, 1mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Hexan/MTBE 1/1) gereinigt. Man erhielt 2.1 g (98 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester **62** als blaßgelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-DMSO 120°C: δ [ppm] = 7.34 (m, 5H, H-Ar); 5.88 (m, 2H, H-4/H-5); 5.12 (s, 2H, H-CH₂O); 3.92 (m, 2H, H-6); 3.78 (dd, J = 13/5 Hz, H-2a); 3.66 (dd, J = 13/6 Hz, H-2b); 3.62 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 3.28 (m, 1H, H-3).

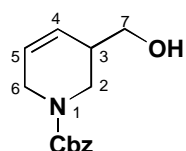
¹³C-NMR (67.5 MHz) d-CHCl₃ (2 Amidisomere): δ [ppm] = 172.0 (C=O); 156.0 (C_{Cbz}=O); 136.6 (C_q, C-Ar); 128.4, 127.9, 127.6 (CH, C-Ar); 126.4, 125.9 (CH, C-4); 123.3, 122.9 (CH, C-5); 67.2 (CH₂, OCH₂); 52.1 (CH₃, OCH₃); 43.2 (CH₂, C-6); 42.1, 41.9 (CH₂, C-2); 40.9, 40.7 (CH, C-3).

IR (ATR): ν = 3034 (w), 2953 (m), 1736 (s), 1702 (s), 1429 (s), 1231 (s), 1116 (m), 698 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 275 (M⁺, 1); 184 (40); 140 (90); 91 (100); 65 (60).

HRMS (C₁₅H₁₇O₄N): ber. 275.1157, gef. 275.1167.

EA (C₁₅H₁₇O₄N*H₂O): ber. C 61.46; H 6.45; N 4.78 gef. 61.74; H 5.93; N 4.94.

N*-(Benzyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-methanol **63*

In einem ausgeheizten, mit Stickstoff befüllten Kolben wurde LiBH₄ (113 mg, 5.1 mmol) in abs. Et₂O suspendiert und mit 140 µL MeOH versetzt. Nach Ablauf der heftigen Reaktion wurde in Et₂O gelöstes **62** (700 mg, 2.5 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt.

Durch vorsichtige Zugabe von wenigen Tropfen Eiswasser wurde überschüssiges LiBH₄ vernichtet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (MTBE) gereinigt. Man erhielt 540 mg (85 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-methanol **63** als farbloses Öl.

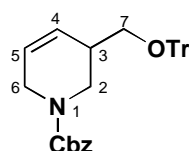
¹H-NMR (400 MHz) d-DMSO 150°C: δ [ppm] = 7.38 (m, 5H, H-Ar), 5.76 (m, 2H, H-4/H-5), 5.12 (s, 2H, H-CH₂O), 3.96 (ddd, J = 18/2/2 Hz, H-6a), 3.84 (ddd, J = 18/2/2 Hz, 1H, H-6b), 3.72 (dd, J = 13/5 Hz, 1H, H-2a), 3.44 (dd, J = 11/6 Hz, 1H, H-7a), 3.36 (dd, J = 11/8 Hz, 1H, H-7b), 3.30 (dd, J = 13/7 Hz, 1H, H-2b), 2.38 (m, 1H, H-3) (Zuordnung durch selektive Spin-Entkopplung).

¹³C-NMR (67.5 MHz) d-CHCl₃ (2 Amidisomere): δ [ppm] = 155.3 (C_{Cbz}=O), 136.4 (C_q, C-Ar), 128.2, 127.5 (CH, C-Ar), 126.2, 125.9, 125.5, 125.0 (CH, C-4/C-5), 66.9 (CH₂, OCH₂), 62.9 (CH₂, C-7), 43.4 (CH₂, C-6), 42.4, 41.8 (CH₂, C-2), 37.7 (CH, C-3).

IR (ATR): ν = 3434 (w), 3033 (w), 1700 (s), 1430 (m), 1234 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 247 (M⁺, 8), 217 (48), 156 (56), 91 (100).

HRMS (C₁₄H₁₇O₃N) : ber. 247.1208, gef. 247.1213.

***N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(trityloxymethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 63d**

63 (550 mg, 2.12 mmol) wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit Triphenylmethylchlorid (680 mg, 2.45 mmol, 1.15 eq.) sowie Triethylamin (350 mg, 3.5 mmol, 1.65 eq.) versetzt. Nach 18 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Hexan/MTBE 10/1) gereinigt. Man erhielt 950 mg (88 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(trityloxymethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin **63d** als farbloses Öl.

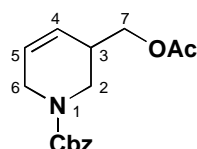
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-DMSO 140°C: δ [ppm] = 7.40 – 7.20 (m, 20H, H-Ar); 5.74 (m, 1H, H-5); 5.66 (m, 1H, H-4); 5.10 (d, J = 12 Hz, 1H, H- CH_2O); 5.08 (d, J = 12 Hz, 1H, H- CH_2O); 3.92 (ddd, J = 18/2/2 Hz, 1H, H-6a); 3.82 (ddd, J = 18/2/2 Hz, 1H, H-6b); 3.68 (dd, J = 13/5 Hz, 1H, H-2a); 3.40 (dd, J = 13/6 Hz, 1H, H-2b); 3.12 (dd, J = 9/6 Hz, 1H, H-7a); 3.02 (dd, J = 9/7 Hz, 1H, H-7b); 2.38 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz) d- CHCl_3 (2 Amidisomere): δ [ppm] = 155.6 ($\text{C}_{\text{Cbz}}=\text{O}$); 144.0 (C_q , C-Ar); 136.7 (C_q , C-Ar); 128.6-126.9 (CH, C-Ar); 126.3, 125.5 (CH, C-4/C-5); 86.4 (C_q , C-Tr); 66.9 (CH_2 , OCH_2); 64.8 (CH_2 , C-7); 43.6, 43.5, 43.4, 43.3 (CH_2 , C-2/C-6); 35.9 (CH, C-3).

IR (ATR): ν = 3058 (w), 3032 (w), 2925 (w), 1703 (s), 1448 (m), 1231 (m), 697 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 246 (M^+ -Tr, 64), 243 (Tr, 100), 202 (60), 165 (80), 91 (100).

HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$) : ber. 246.1130, gef. 246.1129.

***N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(acetyloxymethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 63b**

63 (100 mg, 0.4 mmol) wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit Essigsäureanhydrid (50 mg, 0.5 mmol, 1.25 eq.) sowie Triethylamin (50 mg, 0.5 mmol, 1.25 eq.) versetzt. Nach 18 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Hexan/MTBE 10/1) gereinigt. Man erhielt 112 mg (96 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(acetyloxymethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin **63b** als farbloses Öl.

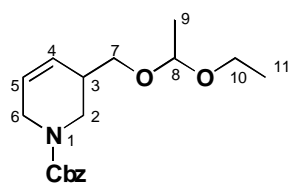
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d- CHCl_3 70°C: δ [ppm] = 7.32 (m, 5H, H-Ar), 5.78 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4), 5.70 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5); 5.16 (s, 2H, H- CH_2O), 4.05 (dd, J = 11/5 Hz, 1H, H-6a), 3.96 (m, 3H, H-6b, 7a+b), 3.64 (dd, J = 13/4 Hz, 1H, H-2a), 3.51 (dd, J = 13/6 Hz, 1H, H-2b), 2.57 (m, 1H, H-3); 1.99 (s, 3H, H-Ac).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz) d- CHCl_3 70°C: δ [ppm] = 136.4 (C_q , C-Ar), 128.2, 127.9, 127.8 (CH, C-Ar), 126.4, 125.4 (CH, C-4/C-5), 67.2 (CH_2 , OCH_2), 64.8 (CH_2 , C-7), 43.6 (CH_2 , C-6), 42.8 (CH_2 , C-2), 35.1 (CH, C-3), 20.5 (CH_3 , C-Ac).

IR (ATR): ν = 3033 (w), 2952 (w), 1740 (s), 1705 (s), 1428 (m), 1229 (m), 1039 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 289 (M^+ , 1), 245 (4), 138 (14), 91 (100).

HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$) : ber. 247.1208, gef. 247.1213.

***N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 63a**

63 (100 mg, 0.4 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und bei 0°C mit Ethylvinylether (200 mg, 2.7 mmol, 7 eq.) und einer Spatelspitze Pyridiniumtoluylsulfonat versetzt. Da bei 0°C keine Reaktion zu beobachten war, wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 2/1). Man erhielt 128 mg (99 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin **63a** als farbloses Öl.

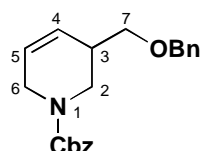
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-DMSO 140°C : δ [ppm] = 7.34 (m, 5H, H-Ar); 5.78 (m, 2H, H-4/H-5); 5.14 (s, 2H, H- CH_2O); 4.64 (m, 1H, H-8); 3.97 (d, J = 18 Hz, 1H, H-6a); 3.84 (d, J = 18 Hz, 1H, H-6b); 3.74 (dd, J = 13/5 Hz, 1H, H-2a); 3.52 (q, J = 7 Hz, 2H, H-10); 3.42 (dd, J = 11/6 Hz, 1H, H-7a); 3.34 (dd, J = 11/7 Hz, 1H, H-7b); 3.28 (dd, J = 13/7 Hz, 1H, H-2b); 2.12 (d, J = 3 Hz, 3H, H-9); 1.10 (t, J = 7 Hz, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz) d- CHCl_3 RT (Hauptsignale, da Diastereomeren und Rotamerengemisch): δ [ppm] = 155.5 (C=O); 136.7 (C_q , C-Ar); 128.3, 128.0, 127.7 (CH, C-Ar); 126.7 (CH, C-4); 124.9 (CH, C-5); 99.4 (CH, C-8); 66.8 (CH_2 , OCH_2); 65.4 (CH_2 , C-7); 60.7 (CH_2 , C-10); 43.4 (CH_2 , C-6); 42.6 (CH_2 , C-2); 35.9 (CH, C-3); 19.5 (CH_3 , C-9); 15.1 (CH_3 , C-11).

IR (ATR): ν = 3033 (w), 2896 (m), 1702 (s), 1428 (m), 1231 (m), 1129 (m), 697 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 273 (M^+ - $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, 2), 246 (8), 91 (100).

HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$): ber. 273.1364, gef. 273.1366.

***N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(benzyloxymethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 63c**

63 (180 mg, 0.7 mmol) wurde in DMF (10 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit NaH (44 mg, 60%ig in Paraffinöl, 1.1 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Nach 2 h wurde Benzylbromid (150 mg, 0.87 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 4/1). Man erhielt 150 mg (61 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(benzyloxymethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin **63c** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d- CHCl_3 70°C : δ [ppm] = 7.32 (m, 10H, H-Ar); 5.76 (m, 2H, H-4/H-5); 5.18 (s, 2H, H- CH_2O); 4.48 (bs, 2H, H- CH_2O); 3.98 (bs, 2H, H-6); 3.66 (dd, J = 13/4 Hz, 1H, H-2a); 3.54 (m, 1H, H-2b); 3.42 (dd, J = 9/6 Hz, 1H, H-7a); 3.37 (dd, J = 9/8 Hz, 1H, H-7b); 2.60 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz) d- CHCl_3 (2 Amidisomere): δ [ppm] = 155.7 ($\text{C}_{\text{Cbz}}=\text{O}$); 138.3, 136.8 (C_q , C-Ar); 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6 (CH, C-Ar); 126.8, 125.9, 124.9 (CH, C-4/C-5); 73.2 (CH_2 , OCH_2); 71.1 (CH_2 , C-7); 67.0 (CH_2 , OCH_2); 43.5 (CH_2 , C-6); 42.8 (CH_2 , C-2); 36.1 (CH, C-3).

IR (ATR): ν = 3030 (w), 2925, 2853 (w), 1699 (s), 1427 (m), 1230 (s), 1011 (m), 696 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 337 (M^+ , 4), 336 (M^+-H , 10), 292 (18), 202 (10), 91 (100).

HRMS ($C_{21}H_{22}O_3N$) : ber. 336.1599, gef. 336.1599.

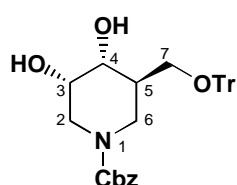
Allgemeine Vorschrift zur vollständigen Dihydroxylierung mit OsO_4 :

In einem 25 mL Kolben wurden 0.5 mmol Olefin in 6 mL Aceton/Wasser (V/V=1/1) gelöst, die Lösung auf 0°C gekühlt und mit Osmiumtetroxid (6 mg, 5 mol%) versetzt. Innerhalb von 5-10 min färbte sich die Lösung bräunlich, und es erfolgte die Zugabe von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (75 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq.). Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts wurden 2 mL gesättigte NaCl-Lsg. sowie 5 mL EtOAc zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mehrfach mit EtOAc (3*5mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc). Die erhaltenen Ausbeuten sind in Tabelle 1, S. 20 aufgeführt.

Allgemeine Vorschrift zur Dihydroxylierung mit AD-Mix α oder β :

In einem 25 mL Kolben wurden 700 mg AD-Mix α oder AD-Mix β bei RT in 4 mL Wasser und 2 mL *tert*-Butylalkohol gelöst. Dabei bildeten sich 2 klare Phasen, deren untere wässrige Phase intensiv gelb gefärbt war. Da es sich um 1,2-disubstituierte Olefine handelte, wurden noch 50 mg (0.5 mmol) Methansulfonamid (zur schnelleren Hydrolyse des Osmatesters) addiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C gekühlt, wobei ein Teil der gelösten Salze ausfiel. 0.5 mmol des jeweiligen Olefins wurden in 4 mL *tert*-Butanol gelöst zu der Reaktionsmischung hinzugegeben. Anschließend wurde die heterogene Mischung für ca. 14 h bei 0°C kräftig gerührt und der Reaktionsverlauf per Dünnschichtchromatographie (GC war bei den Substraten nicht möglich) verfolgt. In den meisten Fällen war eine sehr geringe Reaktionsgeschwindigkeit festzustellen, so daß langsam auf RT erwärmt wurde. Bei ca. 50%igem Umsatz wurde die Reaktion durch Zugabe von 1.0 g Na_2SO_3 beendet und noch 30 min kräftig gerührt. Nach Zugabe von 10 mL EtOAc wurden die Phasen getrennt und die wässrige mehrfach mit EtOAc (3*5mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand aus Substrat, Diol, Ligand und Methansulfonamid wurde auf Kieselgel aufgetragen, und das Produkt mit PE/EtOAc eluiert.

N-(Benzyloxycarbonyl)-(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-trityloxymethyl-piperidin **65d**



1H -NMR (400 MHz) d-MeOH 60°C: δ [ppm] = 7.28 (m, 20H, H-Ar); 5.12 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-CH₂O); 5.04 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-CH₂O); 4.09 (ddd, J = 14/6/2 Hz, 1H, H-6a); 3.90 (ddd, J = 14/4.5/2 Hz, 1H, H-2a); 3.66 (m, 1H, H-3); 3.58 (dd, J = 10/3 Hz, 1H, H-4); 3.32 (dd, J = 14/4.5 Hz, 1H, H-7a); 3.14 (dd, J = 14/3 Hz, 1H, H-2b); 3.10 (m, 1H, H-6b); 2.90 (dd, J = 14/9 Hz, 1H, H-7b); 2.16 (m, 1H, H-5) (Zuordnung durch selektive Spin-

Entkopplung)

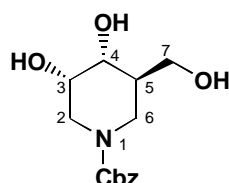
^{13}C -NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃ 70°C: δ [ppm] = 156.0 ($C_{Cbz}=O$); 143.5 (C_q , C-ArTr); 136.6 (C_q , C-ArCbz); 128.4, 128.2, 127.8, 127.6, 127.1 (CH, C-Ar); 87.0 (C_q , C-Tr); 73.1 (CH, C-3); 72.1 (CH, C-4); 67.2 (CH₂, OCH₂); 63.7 (CH₂, C-7); 47.7 (CH₂, C-2); 44.5 (CH₂, C-6); 37.3 (CH, C-5).

IR (ATR): ν = 3426 (m), 3059, 3032 (w), 2927 (m), 1698, 1681 (s) (Rotamere), 1448 (s), 1217 (m), 1075 (m), 698 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 523 (M^+ , 1), 280 (M^+ -Tr, 32), 243 (Tr, 100), 165 (36), 91 (92).

HRMS ($C_{14}H_{19}O_5N$) : ber. 523.2358, gef. 523.2341.

***N*-(Benzyloxycarbonyl)-(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin 66z**



1H -NMR (500 MHz) d-MeOH 60°C: δ [ppm] = 7.32 (m, 5H, H-Ar); 5.10 (s, 2H, H-CH₂O); 3.98 (bs, 1H, H-4); 3.92 (m, 2H, H-2a/H-6a); 3.64 (dd, J = 11/6 Hz, 1H, H-7a); 3.54 (dd, J = 11/7 Hz, 1H, H-7b); 3.50 (ddd, J = 10.5/5/2 Hz, 1H, H-3); 3.04 (dd, J = 12/10.5 Hz, 1H, H-2b); 2.90 (dd, J = 12/12 Hz, 1H, H-6b); 2.84 (m, 1H, H-5).

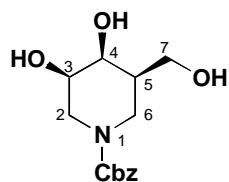
^{13}C -NMR (67.5 MHz) d-CHCl₃ RT: δ [ppm] = 155.6 ($C_{Cbz}=O$); 136.3 (C_q , C-Ar), 128.5, 128.1, 127.8, 127.7 (CH, C-Ar); 68.7 (CH, C-4); 68.3 (CH, C-3); 67.5 (CH₂, OCH₂); 61.6 (CH₂, C-7); 44.2 (CH₂, C-2); 41.3 (CH, C-5), 40.3 (CH₂, C-6).

IR (ATR): ν = 3398 (s), 3032 (w), 2923 (m), 1675 (s), 1435 (m), 1222 (m), 1072 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 281 (M^+ , 4), 190 (8), 91 (100).

HRMS ($C_{14}H_{19}O_5N$) : ber. 281.1263, gef. 281.1261.

***N*-(Benzyloxycarbonyl)-(3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-piperidin 63**



1H -NMR (500 MHz) d-MeOH 60°C: δ [ppm] = 7.30 (m, 5H, H-Ar); 5.10 (s, 2H, H-CH₂O); 4.06 (ddd, J = 13/4/2 Hz, 1H, H-6a); 4.01 (ddd, J = 14/4.5/2 Hz, 1H, H-2a); 3.76 (m, 1H, H-3); 3.70 (dd, J = 16/4 Hz, 1H, H-7a); 3.56 (m, 2H, H-7b/H-4); 3.10 (dd, J = 14/2 Hz, 1H, H-2b); 2.84 (dd, J = 13/10 Hz, 1H, H-6b); 2.02 (m, 1H, H-5) (Zuordnung durch H,H-COSY).

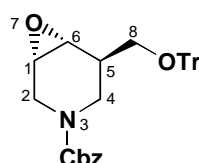
^{13}C -NMR (125.7 MHz) d-MeOH 60°C: δ [ppm] = 156.6 ($C_{Cbz}=O$); 136.7 (C_q , C-Ar), 128.0, 127.5, 127.3 (CH, C-Ar); 70.7 (CH, C-4); 67.4 (CH, C-3); 66.9 (CH₂, OCH₂); 61.2 (CH₂, C-7); 47.6 (CH₂, C-2); 44.1 (CH₂, C-6); 40.0 (CH, C-5).

IR (ATR): ν = 3397 (s), 3032 (w), 2919 (m), 1676 (s), 1439 (m), 1242 (m), 1132 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 281 (M^+ , 12), 174 (12), 91 (100).

HRMS ($C_{14}H_{19}O_5N$) : ber. 281.1263, gef. 281.1265.

***N*-(Benzyloxycarbonyl)-(1*S*,5*R*,6*R*)-5-trityloxymethyl-7-oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptan 69d**



63d (100 mg, 0.2 mmol) wurde bei RT in CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und mit *m*-Chlorperbenzoesäure (130 mg, 55%ig, 0.41 mmol, 2.0 eq.) und NaHCO₃ (20 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.) versetzt. Nach 24 h wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 4/1). Man erhielt 50 mg (48 %) eines nicht trennbaren Diastereomerengemisches (cis/trans-Epoxid 1/3) von *N*-

(Benzyloxycarbonyl)-(1*S*,5*R*,6*R*)-5-trityloxy-methyl-7-oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptan **68d/69d** als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-DMSO 140°C trans-Epoxid: δ [ppm] = 7.40 – 7.20 (m, 20H, H-Ar); 5.08 (d, J = 12 Hz, 1H, H-CH₂O); 5.04 (d, J = 12 Hz, 1H, H-CH₂O); 3.84 (dd, J = 15/3 Hz, 1H, H-2a); 3.61 (d, J = 15 Hz, 1H, H-2b); 3.52 (m, 2H, H-6/H-4a); 3.29 (dd, J = 10/7 Hz, 1H, H-8a); 3.27 (bs, 1H, H-1); 3.10 (dd, J = 10/8 Hz, 1H, H-8b); 2.91 (dd, J = 13/8 Hz, 1H, H-4b); 2.26 (m, 1H, H-5).

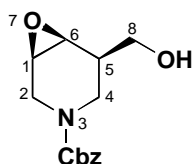
¹³C-NMR (67.5 MHz) d-CHCl₃ (2 Amidisomere/Diastereomerengemisch): δ [ppm] = 155.6 (C_{Cbz}=O); 143.8, 143.7 (C_q, C-ArTr); 136.6 (C_q, C-ArCbz); 128.6-126.9 (CH, C-Ar); 86.6 (C_q, C-Tr); 67.2 (CH₂, OCH₂); 63.1, 62.6, 62.5 (CH₂, C-8); 52.9, 52.5, 52.4, 52.2 (CH, C-1); 50.7, 50.5, 49.9, 49.7 (CH, C-6); 42.4, 42.1, 41.9 (CH₂, C-2); 41.2, 40.9, 40.0 (CH₂, C-4); 36.3, 34.8, 34.2 (CH, C-5).

IR (ATR): ν = 3058 (w), 3032 (w), 2925 (w), 1703 (s), 1448 (m), 1231 (m), 697 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 262 (M⁺-Tr, 44), 243 (Tr, 100), 218 (24), 165 (32), 91 (72).

HRMS (C₁₄H₁₆O₄N) : ber. 262.1079, gef. 262.1078.

N*-(Benzyloxycarbonyl)-(1*R*,5*R*,6*S*)-5-hydroxymethyl-7-oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptan **68*



63 (200 mg, 0.81 mmol) und Molybdänhexacarbonyl (3 mg, 0.01 mmol) wurden in Benzen (10 mL) gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde tert-Butylhydroperoxid (0.11 mL, 0.9 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Nach 14 h unter Rückfluß wurde die Reaktionsmischung abgekühlt, mit gesättigter Na₂SO₃-Lsg extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc 1/1). Man erhielt 50 mg (23 %) eines nicht trennbaren Diastereomerengemisches (cis/trans 2.3/1) von *N*-(Benzyloxycarbonyl)-(1*R*,5*R*,6*S*)-5-hydroxymethyl-7-oxa-3-aza-bicyclo [4.1.0] heptan **68/69** als farbloses Öl.

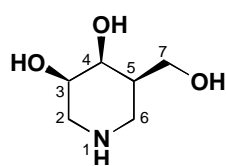
¹H-NMR (400 MHz) d-DMSO 140°C cis-Epoxid: δ [ppm] = 7.40 – 7.20 (m, 5H, H-Ar); 5.17 (s, 2H, H-CH₂O); 3.98 (m, 2H, H-2a/H-8a); 3.83 (m, 3H, H-2b/H-4a/H-8b); 3.43 (dd, J = 3/3 Hz, 1H, H-6); 3.22 (dd, J = 12/8 Hz, 1H, H-4b); 3.20 (bs, 1H, H-1); 2.38 (m, 1H, H-5).

¹³C-NMR (67.5 MHz) d-CHCl₃ (2 Amidisomere/Diastereomerengemisch): δ [ppm] = 136.3 (C_q, C-Ar); 128.5-127.9 (CH, C-Ar); 67.5, 67.4 (CH₂, OCH₂); 61.7 (CH₂, C-8), 51.9 (CH, C-1), 49.9, 49.8 (CH, C-6), 42.5, 42.4, 42.3 (CH₂, C-2), 39.8, 39.7 (CH₂, C-4), 36.6, 36.3 (CH, C-5).

IR (ATR): ν = 3441 (w), 3031 (w), 2924 (m), 1698 (s), 1427 (s), 1244 (s) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 263 (M⁺-Tr, 2), 91 (100).

HRMS (C₁₄H₁₇O₄N) : ber. 263.1157, gef. 263.1155.

(3R,4S,5R)-5-Hydroxymethylpiperidin-3,4-diol 66

farbloses Öl.

64 (16 mg, 0.06 mmol) wurde in abs. Methanol (2 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10 %ig an Pd) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 48 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) kräftig gerührt. Anschließend wurde die Lösung filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhielt 6 mg (75 %) (3R,4S,5R)-5-Hydroxymethyl-piperidin-3,4-diol **66** als

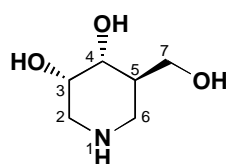
¹H-NMR (400 MHz) d-H₂O: δ [ppm] = 3.86 (bs, 1H, H-4), 3.52 (m, 1H, H-3), 3.42 (dd, J = 11/8 Hz, 1H, H-7a), 3.32 (dd, J = 7/1 Hz, 1H, H-7b), 2.70 (dd, J = 12/5 Hz, 1H, H-2a), 2.62 (dd, J = 13/5 Hz, 1H, H-6a), 2.50 (dd, J = 12/12 Hz, 1H, H-2b), 2.30 (dd, J = 13/13 Hz, 1H, H-6b).

¹³C-NMR (67.5 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 70.9 (CH, C-3), 69.9 (CH, C-4), 63.1 (CH₂, C-7), 46.9 (CH₂, C-2), 44.9 (CH, C-5), 43.0 (CH₂, C-6).

IR (ATR): ν = 3289 (s), 2923, 2872 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 147 (M⁺, 40), 98 (80), 57 (100).

HRMS (C₆H₁₃O₃N) : ber. 147.0895, gef. 147.0891.

(3S,4R,5R)-5-Hydroxymethylpiperidin-3,4-diol 67

als farbloses Öl.

65d (30 mg, 0.10 mmol) wurde in abs. Methanol (4 mL) gelöst mit Salzsäure (2 molar, 1 mL) und mit einer Spatelspitze Pd/C (10% ig an Pd) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 48 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) kräftig gerührt. Anschließend wurde die Lösung filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Man erhielt 5.6 mg (67 %) (3R,4S,5R)-5-Hydroxymethyl-

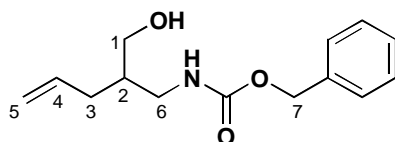
¹H-NMR (400 MHz) d-H₂O: δ [ppm] = 3.66 (bs, 1H, H-3), 3.53 (dd, J = 11/4 Hz, 1H, H-7a), 3.38 (dd, J = 11/8 Hz, 1H, H-7b /m, 1H, H-4), 2.86 (dd, J = 13/4 Hz, 1H, H-6a), 2.80 (d, J = 14 Hz, 1H, H-2a), 2.48 (d, J = 14 Hz, 1H, H-2b), 2.18 (dd, J = 13/13 Hz, 1H, H-6b).

¹³C-NMR (67.5 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 72.43 (CH, C-3), 69.5 (CH, C-4), 63.2 (CH₂, C-7), 51.6 (CH₂, C-2), 48.2 (CH, C-5), 42.4 (CH₂, C-6).

IR (ATR): ν = 3335 (s), 2923, 2873 (m), 1065 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 147 (M⁺, 40), 98 (80), 57 (100).

HRMS (C₆H₁₃O₃N) : ber. 147.0895, gef. 147.0891.

N-(Benzyloxycarbonyl)-2-allyl-3-amino-1-propanol 75

2-Allyl-3-aminopropan-1-ol **73** (345 mg, 3 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (10 ml) vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Benzyloxycarbonylchlorid (550 mg, 3.3 mmol) wurde zugegeben und die Mischung 15 min gerührt. Anschließend wurde Triethylamin (420 mg, 4.5 mmol) zugetropft und für 30

min unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf ges. NaCl-Lsg. (20 ml) gegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit H_2O (je 20 ml) dest. gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen wurden danach zweimal mit CH_2Cl_2 (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und der Rückstand mit PE/MTBE 1/1 an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 275 mg (37 %) N-(Benzyloxycarbonyl)-2-allyl-3-amino-1-propanol **75** als ein farbloses Öl.

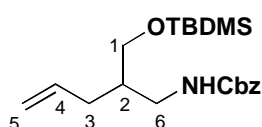
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 7.32-7.40 (m, 5H, H-Ar), 5.78 (ddt, $J = 17/11/6$ Hz, 1H, H-4), 5.12 (s, 2H, H- CH_2O), 5.02-5.09 (m, 2H, H-5), 3.61 (m, 1H, H-1a), 3.44 (m, 1H, H-6a), 3.37 (m, 1H, H-1b), 3.17 (m, 1H, H-6b), 3.06 (m, 1H, OH), 2.08 (m, 1H, H-3a), 1.98 (m, 1H, H-3b), 1.75 (m, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) CDCl_3 : δ [ppm] = 157.6 (C_q , C=O), 136.2 (C_q , C-Ar), 136.0 (CH, C-4), 127.9, 128, 128.4 (CH, C-Ar), 116.6 (CH_2 , C-5), 66.8 (CH_2 , C-1), 62.5 (CH_2 , OCH_2), 41.2 (CH_2 , C-6), 40.7 (CH, C-2), 33.3 (CH_2 , C-3).

IR (ATR): $\nu = 3333$ (s), 1695 (s), 1522 (m), 1256 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 249 (M^+ , 40), 108 (35), 91 (100).

HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$) : ber. 249.1365, gef. 249.1363.

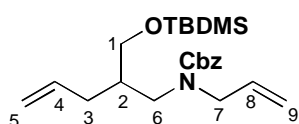
N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxymethyl)-pent-4-enylamin 76

75 (300 mg, 1.2 mmol) wurde in DMF (10 mL) gelöst und mit TBDMSCl (210 mg, 1.32 mmol) und Imidazol (120 mg, 1.8 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (PE/MTBE 4/1) gereinigt.

Man erhielt 433 mg (99 %) N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxymethyl)-pent-4-enylamin **76** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 7.32-7.40 (m, 5H, H-Ar), 5.78 (ddt, $J = 17/11/6$ Hz, H-4), 5.12 (s, 2H, H- CH_2O), 5.06 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-5_{trans}), 5.02 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H-5_{cis}), 3.70 (dd, $J = 10/5$ Hz, 1H, H-1a), 3.57 (dd, $J = 10/6$ Hz, 1H, H-1b), 3.32 (m, 1H, H-6a), 3.24 (m, 1H, H-6b), 2.10 (m, 2H, H-3a,b), 1.80 (m, 1H, H-2), 0.95 (s, 9H, H- C_4H_9), 0.08 (s, 6H, Si- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 156.5 (C_q , C=O), 137.1 (C_q , C-Ar), 136.2 (CH, C-4), 128.4, 127.8 (CH, C-Ar), 116.4 (CH_2 , C-5), 66.5 (CH_2 , C-1), 65.1 (CH_2 , OCH_2), 43.7 (CH_2 , C-6), 40.6 (CH, C-2), 33.5 (CH_2 , C-3), 25.8 (CH_3 , C- C_4H_9), 18.1 (C_q , C- C_4H_9), -5.6 (CH_3 , Si- CH_3).

N*-(Benzyloxycarbonyl)-*N*-allyl-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pent-4-enylamin **77*

76 (500 mg, 1.38 mmol) wurde in DMF (10 mL) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit NaH (84 mg, 2.11 mmol, 1.53 eq. 60%ig) versetzt. Nach 1h wurde Allylbromid (329,7mg, 2,73 mmol, 2 eq.) zugegeben und dann über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig auf ges. NH₄Cl-Lsg. (30 mL) gegeben und die wässrige Phase zweimal mit MTBE (2*15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 5/1). Man erhielt 356 mg (64 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*N*-allyl-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pent-4-enylamin **77** als farbloses Öl.

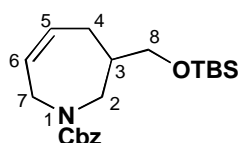
¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 7.32-7.40 (m, 5H, H-Ar), 5.78 (m, 2H, H-4/H-8), 5.12 (s, 2H, H-CH₂O), 5.10-5.00 (m, 4H, H-5/H-9), 4.00 (dd, J = 16/6 Hz, 1H, H-1a), 3.84 (dd, J = 16/6 Hz, 1H, H-1b), 3.52 (m, 2H, H-7), 3.34 (dd, J = 14/7 Hz, 1H, H-6a), 3.24 (dd, J = 14/8 Hz, 1H, H-6b), 2.10 (m, 2H, H-3a,b), 1.96 (m, 1H, H-2), 0.92 (s, 9H, H-C₄H₉), 0.04 (s, 6H, Si-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 156.5 (C_q, C=O), 136.6, 136.5 (CH, C-4/C-8), 134.0 (C_q, C-Ar), 128.4, 127.9 (CH, C-Ar), 116.5, 116.1 (CH₂, C-5/C-9), 67.1 (CH₂, C-1), 63.2 (CH₂, OCH₂), 50.5 (CH₂, C-7), 48.2 (CH₂, C-6), 40.2 (CH, C-2), 33.6 (CH₂, C-3), 25.9 (CH₃, C-C₄H₉), 18.7 (C_q, C-C₄H₉), -5.6 (CH₃, Si-CH₃).

IR (ATR): ν = 3077 (w), 2954 (m), 2928 (m), 1704 (s), 1236 (m), 1090 (m), 837 (m) cm⁻¹.

MS (EI): *m/z* (%) = 403 (M⁺, 1), 346 (44), 165 (12), 91 (100).

HRMS (C₂₃H₃₇O₃NSi) : ber. 403.2542, gef. 403.2545.

N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydroazepin **78*

77 (320 mg 0.8 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (15 mL) gelöst und mit [**Ru**] (33 mg, 5 mol %) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (PE/MTBE 5/1) gereinigt. Man erhielt 283,5 mg (95 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydroazepin **78** als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃ 70°: δ [ppm] = 7.32-7.40 (m, 5H, H-Ar), 5.72 (m, 2H, H-5/H-6), 5.14 (s, 2H, H-CH₂O), 4.06 (d, J = 17 Hz, 1H, H-7a), 3.96 (dd, J = 17/4 Hz, 1H, H-7b), 3.76 (dd, J = 14/5 Hz, 1H, H-8a), 3.54 (m, 2H, H-2a/H-8b), 3.30 (dd, J = 13/9 Hz, 1H, H-2b), 2.26 (dd, J = 14/7 Hz, 1H, H-4), 2.12 (m, 2H, H-4/H-3), 0.92 (s, 9H, H-C₄H₉), 0.06 (s, 6H, Si-CH₃).

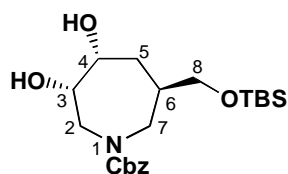
¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 155.9 (C_q, C=O), 137.2 (C_q, C-Ar), 128.3, 128.2 (CH, C-Ar), 127.7, 127.6 (CH, C-5/C-6), 66.9 (CH₂, C-1), 65.7 (CH₂, OCH₂), 50.3 (CH₂, C-7), 46.5 (CH₂, C-2), 40.7 (CH, C-3), 28.9 (CH₂, C-4), 25.8 (CH₃, C-C₄H₉), 18.2 (C_q, C-C₄H₉), -5.5 (CH₃, Si-CH₃).

IR (ATR): ν = 3029 (w), 2953 (m), 2928 (m), 2856 (m), 1702 (s), 1239 (s), 1107 (s), 836 (s) cm⁻¹.

MS (EI): *m/z* (%) = 374 (M⁺-H, 2), 318 (35), 91 (100).

HRMS ($C_{21}H_{32}O_3NSi$) : ber. 374.2151, gef. 374.2155.

N*-(Benzyloxycarbonyl)-6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-(3*S*,4*R*,6*R*)-3,4-dihydroxyazepan **79/80*



Hauptdiastereomer **79**

78 (233 mg, 0.55 mmol) wurde in Aceton/Wasser (1/1, 10 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. 10 min nach der Zugabe von OsO_4 wurde *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (126mg, 0.93 mmol, 1.7 eq.) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg (5 mL) wurde die wässrige Phase dreimal mit EtOAc (15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (MTBE) gereinigt.

Man erhielt 232 mg (91 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-(3*S*,4*R*,6*R*)-3,4-dihydroxyazepan **79/80** als farblosen, kristallinen Feststoff.

1H -NMR (400 MHz) d-MeOH 60°: δ [ppm] Hauptdiastereomer = 7.32-7.40 (m, 5H, H-Ar), 5.12 (s, 2H, H-CH₂O), 3.98 (bd, J = 7 Hz, 1H, H-3), 3.64-3.55 (m, 4H, H-2/H-4/H-7a), 3.45 (dd, J = 13/10 Hz, 1H, H-8a), 3.38 (m, 1H, H-7b), 3.32 (dd, J = 13/9 Hz, 1H, H-8b), 2.37 (m, 1H, H-6), 1.90 (ddd, J = 15/7/3 Hz, 1H, H-5a), 1.34 (dd, J = 15/10 Hz, 1H, H-5b), 0.90 (s, 9H, H-C₄H₉), 0.06 (s, 6H, Si-CH₃).

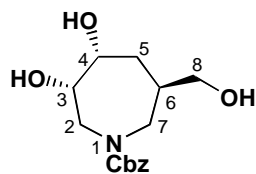
^{13}C -NMR (100.6 MHz) d-MeOH 60°C: δ [ppm] = 155.9 (C_q, C=O), 135.3 (C_q, C-Ar), 126.5, 126.0, 125.7 (CH, C-Ar), 70.6 (CH, C-3), 67.8 (CH, C-4), 65.4 (CH₂, C-8), 64.9 (CH₂, OCH₂), 31.9 (CH, C-6), 29.9 (CH₂, C-5), 23.4 (CH₃, C-C₄H₉), 16.0 (C_q, C-C₄H₉), -8.3 (CH₃, Si-CH₃), C-2 und C-7 unter Methanolsignal.

IR (ATR): ν = 3374 (s), 3034 (w), 2926 (m), 2855 (m), 1674 (s), 1429 (s), 1260 (s) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 410 (M⁺, 1), 352 (36), 91 (100).

HRMS ($C_{21}H_{36}O_5NSi$) : ber. 410.2362, gef. 410.2367.

N*-(Benzyloxycarbonyl)-(3*S*,4*R*,6*R*)-3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethylazepan **81*



78 (164.6 mg, 0.4 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst und mit 1 molarer TBAF-Lösung in THF (0.5 mL, 1.25 eq.) versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/MeOH 20/1). Man erhielt 98 mg (83 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-(3*S*,4*R*,6*S*)-3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-azepan **81** als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz) d-Pyridin 60°: δ [ppm] Hauptdiastereomer = 7.40-7.10 (m, 5H, H-Ar), 5.12 (s, 2H, H-CH₂O), 4.34 (m, 5H, H-3/H-4/OH), 4.00 (m, 2H, H-8), 3.65-3.55 (m, 4H, H-2/H-7), 2.80 (m, 1H, H-6), 2.20 (ddd, J = 14/10/3 Hz, 1H, H-5a), 1.58 (ddd, J = 14/10/1 Hz, 1H, H-5b).

^{13}C -NMR (100.6 MHz) d-MeOH 60°C: δ [ppm] = 155.2 (C_q, C=O), 135.3 (C_q, C-Ar), 126.5, 126.0, 125.8 (CH, C-Ar), 70.6 (CH, C-3), 67.8 (CH, C-4), 65.4 (CH₂, C-8), 63.6 (CH₂, OCH₂), 47.2 (CH₂, C-2 od. C-7), 32.0 (CH, C-6), 29.5 (CH₂, C-5).

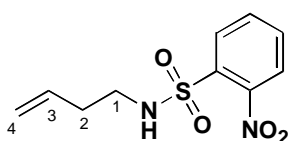
IR (ATR): $\nu = 3393$ (s), 3032 (w), 2928 (m), 2877 (m), 1675 (s), 1426 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 295 (M^+ , 1), 142 (24), 91 (100).

HRMS ($\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{NSi}$): ber. 295.1419 , gef. 295.1421 .

2.3. Experimenteller Teil zu Kapitel 3

N-But-3-enyl-o-nitrobenzensulfonamid



But-3-enylamin (2.5 g, 0.035 mol) wurde in einem 2 Phasensystem, bestehend aus CH_2Cl_2 (20 mL) und gesättigter Na_2CO_3 -Lösung (20 mL) aufgenommen und mit o-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (7.8 g, 0.036 mol, 1 eq.) versetzt. Nach 18 h wurden die Phasen getrennt und die wässrige mehrfach mit CH_2Cl_2 (3*25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 1/1). Man erhielt 6.3 g (70 %) *N*-But-3-enyl-o-nitrobenzensulfonamid als blaßgelben, kristallinen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 8.13 (m, 1H, H-Ar); 7.86 (m, 1H, H-Ar); 7.75 (m, 2H, H-Ar); 5.66 (ddd, $J = 17/11/7$ Hz, 1H, H-3); 5.34 (m, 1H, NH); 5.08 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H-4_{cis}); 5.04 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-4_{trans}); 3.18 (dt, $J = 6/6$ Hz, 2H, H-1); 2.29 (dtd, $J = 7/6/1$ Hz, 2H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 148.1 (C_q , C-ArNO₂); 133.8 (C_q , C-ArSO₂); 133.7 (CH, C-3); 133.5, 132.8, 131.0, 125.4 (CH, C-Ar); 118.4 (CH₂, C-4); 42.8 (CH₂, C-1); 33.7 (CH₂, C-2).

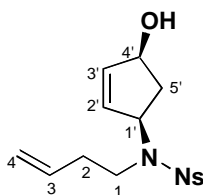
IR (ATR): $\nu = 3341$ (m), 3096, 3079 (w), 2933 (w), 1539 (s), 1361 (m), 1342 (m), 1166 (s), 741 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) 257 ($M^+ + \text{H}$, 4), 215 (6), 186 (100).

HRMS ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$): ber. 257.0596 , gef. 257.0597 .

EA ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$): ber. C 46.87, H 4.68, N 10.93; gef. C 46.66, H 4.68, N 10.87.

N-But-3-enyl-*N*-((1*R*,4*S*)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-o-nitrobenzensulfonamid **100**



N-But-3-enyl-o-nitro-benzensulfonamid (6.3 g, 0.025 mol, 1.2 eq.) wurden bei RT in abs. DMF (100 mL) gelöst und mit NaH (1.5 g, 0.037 mol, 1.5 eq.) versetzt. Nach 1h wurde eine Mischung aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (240 mg, 1.1 mmol, 5 mol%), PPh_3 (1.68 g, 6.4 mmol, 30 mol %) und (1*R*,3*S*)-(+)-cis-4-Cyclopenten-1,3-diol-1-acetat **99** (3.0 g, 0.021 mol) in abs. DMF (50 mL) zuge tropft. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) wurden $\frac{3}{4}$ des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rest in MTBE (50 mL) aufgenommen und zweimal mit gesättigter NH_4Cl -Lsg (2*25 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 1/1). Man erhielt 5.9 g (83 %) *N*-But-3-enyl-*N*-((1*R*,4*S*)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-o-nitrobenzensulfonamid **100** als farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 8.06 (m, 1H, H-Ar); 7.70 (m, 2H, H-Ar); 7.62 (m, 1H, H-Ar); 6.00 (ddd, J = 6/3/3 Hz, 1H, H-3'); 5.80 (m, 1H, H-2'); 5.70 (m, 1H, H-3); 5.02 (m, 2H, H-4); 4.88 (m, 1H, H-1'); 4.70 (m, 1H, H-4'); 3.36 (ddd, J = 15/10/6 Hz, 1H, H-1a); 3.16 (ddd, J = 15/10/6 Hz, 1H, H-1b); 2.64 (ddd, J = 14/8/8 Hz, 1H, H-5'a); 2.32 (m, 2H, H-2); 1.94 (bs, 1H, OH), 1.50 (ddd, J = 14/5/5 Hz, 1H, H-5'b).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 147.9 (C_q, C-ArNO₂); 137.5 (CH, C-3); 134.4, 133.6 (CH, C-Ar); 133.3 (C_q, C-ArSO₂); 132.7, 131.6 (CH, C-2'/C-3'); 130.5, 124.0 (CH, C-Ar); 116.9 (CH₂, C-4); 74.1 (CH, C-4'); 62.2 (CH, C-1'); 43.7 (CH₂, C-1); 38.2 (CH₂, C-2); 35.4 (CH₂, C-5').

IR (ATR): ν = 3542, 3411 (m), 3077 (w), 2978, 2945 (m), 1543 (s), 1373, 1345 (s), 1161 (s), 777 (m) cm⁻¹.

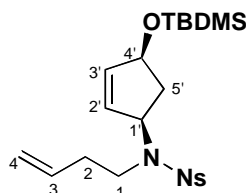
MS (EI): m/z (%) 321 (M⁺-OH, ortho-Effekt, 4), 297 (64), 215 (100), 186 (100), 83 (88), 55 (72).

HRMS (C₁₅H₁₇O₄N₂S): ber. 321.0909, gef. 321.0911.

EA (C₁₅H₁₈O₅N₂S): ber. C 53.23, H 5.32, N 8.28; gef. C 53.03, H 5.63, N 8.62.

$[\alpha]_D^{20} = -21.3^\circ$ c = 1.165 in Chloroform

N*-But-3-enyl-*N*-[(1*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopent-2-enyl]-*o*-nitrobenzensulfonamid **101*



100 (5.9 g, 0.017 mol) wurden in DMF (50 mL) gelöst und mit TBDMSCl (2.88 g, 0.019 mol, 1.1 eq.) sowie Imidazol (1.86 g, 0.027 mol, 1.6 eq.) versetzt. Nach 20 h und vollständiger Umsetzung wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. (2*25 mL) extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 4/1). Man erhielt 7.73 g (98 %) *N*-But-3-enyl-*N*-[(1*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopent-2-enyl]-*o*-nitrobenzensulfonamid **101** als farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 8.04 (m, 1H, H-Ar); 7.68 (m, 2H, H-Ar); 7.60 (m, 1H, H-Ar); 5.92 (m, 1H, H-3'); 5.78 (m, 1H, H-2'); 5.70 (m, 1H, H-3); 5.02 (m, 2H, H-4); 4.88 (m, 1H, H-1'); 4.64 (m, 1H, H-4'); 3.28 (m, 2H, H-1); 2.54 (ddd, J = 15/9/8 Hz, 1H, H-5'a); 2.32 (m, 2H, H-2); 1.46 (ddd, J = 15/4/4 Hz, 1H, H-5'b); 0.96 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.06 (s, 3H, Si-CH₃); 0.04 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 147.8 (C_q, C-ArNO₂); 137.7 (CH, C-3); 134.4, 133.5 (CH, C-Ar); 133.0 (C_q, C-ArSO₂); 131.7, 131.5 (CH, C-2'/C-3'); 130.4, 123.8 (CH, C-Ar); 116.5 (CH₂, C-4); 74.4 (CH, C-4'); 61.9 (CH, C-1'); 43.1 (CH, C-1); 38.5 (CH, C-2); 35.3 (CH₂, C-5'); 25.5 (CH₃, C-C₄H₉); 17.7 (C_q, C-C₄H₉); -5.0 (CH₃, Si-CH₃).

IR (ATR): ν = 3101, 3067 (w); 2952, 2928 (m); 1542 (s); 1372 (m); 1163 (m); 776 (m) cm⁻¹.

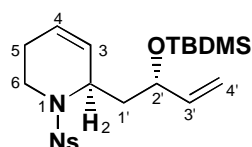
MS (EI): m/z (%) 437 (M⁺-CH₃, 4), 395 (96), 197 (100), 73 (80).

HRMS (C₂₀H₂₉O₅N₂SSi): ber. 437.1566, gef. 437.1566.

EA (C₂₁H₃₂O₅N₂SSi): ber. C 55.76, H 7.07, N 6.19; gef. C 55.80, H 7.08, N 6.16.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.8^\circ$ c = 1.325 in Chloroform

(R)-2-[(S)-2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-but-3-enyl]-1-(o-nitrobenzensulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 102



101 (3.5 g, 7.75 mmol) wurden unter Schutzgasatmosphäre (Glovebox) in abs. CH₂Cl₂ (80 mL) gelöst **[Ru]** (65 mg, 1 mol %) zugegeben. Mit Hilfe einer Spritze wurden 50 mL Ethylen durch die Lösung geleitet. Nach 78 h und vollständiger Umsetzung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 4/1). Man erhielt 3.4 g (95 %) (R)-2-[(S)-2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-but-3-enyl]-1-(o-nitrobenzensulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin **102** als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 8.02 (dd, J = 7/2 Hz, 1H, H-Ar); 7.63 (m, 3H, H-Ar); 5.78 (m, 3H, H-4, H-3, H-3'); 5.18 (d, J = 17 Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.06 (d, J = 11 Hz, 1H, H-4'_{cis}); 4.46 (m, 1H, H-2'); 4.20 (m, 1H, H-2); 3.98 (dd, J = 14/6 Hz, 1H, H-6a); 3.23 (ddd, J = 14/12/4 Hz, 1H, H-6b); 2.16 (m, 1H, H-5a); 1.93 (ddd, J = 18/5/5 Hz, H-5b); 1.86-1.70 (m, 2H, H-1'a,b); 0.92 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.06 (s, 3H, Si-CH₃); 0.02 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C-NMR (67.0 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 147.9 (C_q, C-ArNO₂); 140.6 (CH, C-4'); 134.2, 133.3 (CH, C-Ar); 131.5 (C_q, C-ArSO₂); 130.5, 127.6 (CH, C-3/C-4); 124.8, 124.0 (CH, C-Ar); 114.8 (CH, C-4'); 70.9 (CH, C-2'); 50.9 (CH, C-6); 43.4 (CH₂, C-2); 38.7 (CH₂, C-3); 24.1 (CH₂, C-1'); 25.8 (CH₃, C-C₄H₉); 18.1 (C_q, C-C₄H₉); -3.6, -5.2 (CH₃, Si-CH₃).

IR (ATR): ν = 3092, 3038 (w); 2954, 2929 (m); 1546 (s); 1372, 1359 (m); 1163 (m); 776 (m) cm⁻¹.

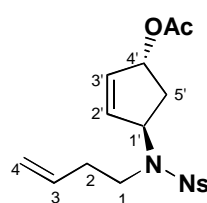
MS (EI): m/z (%) 437 (M⁺ - CH₃, 1), 395 (100), 267 (28), 186 (32), 75 (52).

HRMS (C₂₀H₂₉O₅N₂SSi): ber. 437.1566, gef. 437.1567.

EA (C₂₁H₃₂O₅N₂SSi): ber. C 55.76, H 7.07, N 6.19; gef. C 55.43, H 7.05, N 6.29.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -177.2^\circ$ c = 0.815 in Chloroform

Essigsäure-(1R,4R)-4-[but-3-enyl-(o-nitrobenzensulfonyl)-amino]-cyclopent-2-enyl ester 122a



(1R,3S)-(+)-cis-4-Cyclopenten-1,3-diol-1-acetat **99** (500 mg, 3.52 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre bei RT in abs. THF (50 mL) gelöst, mit Tributylphosphin (780 mg, 3.87 mmol, 1.1 eq.) sowie N-But-3-enyl-2-nitrobenzensulfonamid (1.0 g, 3.87 mmol, 1.1 eq.) versetzt und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von Azodicarboxydipiperidid (ADDP, 975 mg, 3.87 mmol, 1.1 eq.) wurde noch 15 min bei 0°C und dann bei RT über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Hexan (50 mL) aufgenommen und die Lösung über Nacht kräftig gerührt. Dann wurde vom ausgefallenen Tributylphosphinoxid abfiltriert, zur Trockne eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt

(PE/MTBE 4/1). Man erhielt 989 mg (78 %) Essigsäure-(1*R*,4*R*)-4-[but-3-enyl-(*o*-nitrobenzensulfonyl)-amino]-cyclopent-2-enyl ester **122a** als blaßgelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 8.06 (m, 1H, H-Ar); 7.68 (m, 2H, H-Ar); 7.62 (m, 1H, H-Ar); 6.04 (ddd, *J* = 6/2/2 Hz, 1H, H-3'); 5.98 (ddd, *J* = 6/2/1 Hz, 1H, H-2'); 5.74 (m, 1H, H-4'); 5.66 (m, 1H, H-3); 5.26 (m, 1H, H-1'); 5.01 (m, 2H, H-4); 3.26 (ddd, *J* = 16/10/6, 1H, H-1a); 2.92 (ddd, *J* = 16/10/6 Hz, 1H, H-1b); 2.30 (m, 2H, H-2); 2.14 (ddd, *J* = 16/8/4 Hz, 1H, H-5'a); 2.07 (ddd, *J* = 16/7/4 Hz, 1H, H-5'b); 2.01 (s, 3H, H-Ac).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 170.9 (C_{Ac}=O); 148.0 (C_q, C-ArNO₂); 136.7 (CH, C-3); 134.2, 134.0 (CH, C-Ar); 133.4 (C_q, C-ArSO₂); 133.7, 131.7 (CH, C-2'/C-3'); 130.9, 124.2 (CH, C-Ar); 117.3 (CH₂, C-4); 78.2 (CH, C-4'); 63.5 (CH, C-1'); 43.9 (CH₂, C-1); 35.4 (CH₂, C-2); 35.2 (CH₂, C-5'); 21.0 (CH₃, C-Ac).

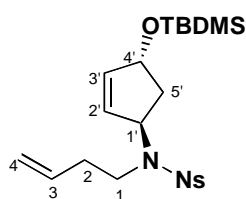
IR (ATR): ν = 3077 (w); 2979, 2948 (w); 1734 (s); 1545 (s); 1373 (s); 1239 (s); 1164 (m); 1022 (m) cm⁻¹.

MS (EI): *m/z* (%) 321 (M⁺ - Ac, 80), 215 (8), 186 (22), 125 (100), 83 (8).

HRMS (C₁₅H₁₇O₄N₂S): ber. 321.0909, gef. 321.0904.

[α]_D²⁰ = -173.3° *c* = 0.585 in Chloroform

N*-But-3-enyl-*N*-[(1*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopent-2-enyl]-*o*-nitrobenzensulfonamid **122*



122a (500 mg, 1.32 mmol) wurde bei RT in MeOH (30 mL) gelöst und mit K₂CO₃ (365 mg, 2.64 mmol, 2.0 eq.) versetzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in DMF (20 mL) aufgenommen, mit TBDMSCl (300 mg, 1.98 mmol, 1.5 eq.) sowie Imidazol (180 mg, 2.64 mmol, 2.0 eq.) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in

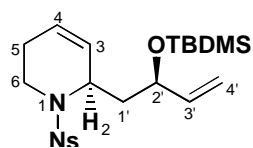
MTBE aufgenommen und mehrfach mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert, im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 4/1). Man erhielt 546 mg (95 %) *N*-But-3-enyl-*N*-[(1*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopent-2-enyl]-*o*-nitrobenzensulfonamid **122** als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 8.05 (m, 1H, H-Ar); 7.70 (m, 2H, H-Ar); 7.62 (m, 1H, H-Ar); 5.94 (ddd, *J* = 6/2/2 Hz, 1H, H-3'); 5.75 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-2'); 5.68 (m, 1H, H-3); 5.17 (m, 1H, H-1'); 5.01 (m, 2H, H-4); 4.96 (m, 1H, H-4'); 3.25 (ddd, *J* = 15/9/6 Hz, 1H, H-1a); 2.94 (ddd, *J* = 15/10/6 Hz, 1H, H-1b); 2.28 (m, 2H, H-2); 1.96 (m, 2H, H-5'); 0.97 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.04 (s, 6H, Si-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 148.0 (C_q, C-ArNO₂); 138.9 (CH, C-3); 134.5, 133.5, 132.5 (CH, C-Ar); 133.6, 131.0 (CH, C-2'/C-3'); 124.1 (CH, C-Ar); 117.1 (CH₂, C-4); 76.2 (CH, C-4'); 63.9 (CH, C-1'); 44.0 (CH₂, C-1); 38.9 (CH₂, C-2); 35.6 (CH₂, C-5'); 25.8 (CH₃, C-C₄H₉); 18.1 (C_q, C-C₄H₉); -4.4 (CH₃, Si-CH₃).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.0$ $c = 3.9$ in Chloroform

(*R*)-2-[(*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-but-3-enyl]-1-(*o*-nitrobenzensulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **123**



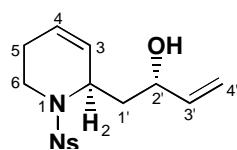
122 (500 mg, 1.1 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre (Glovebox) in abs. CH_2Cl_2 (12 mL) gelöst [**Ru**] (10 mg, 1 mol%) zugegeben. Mit Hilfe einer Spritze wurden 10 mL Ethylen durch die Lösung geleitet. Nach 54 h und nahezu vollständiger Umsetzung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 4/1). Man erhielt 460 mg (92 %) (*R*)-2-[(*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-but-3-enyl]-1-(*o*-nitrobenzensulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **123** als farblosen, kristallinen Feststoff. mp 86 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 7.97 (dd, $J = 10/1$ Hz, 1H, H-Ar); 7.64 (m, 2H, H-Ar); 7.58 (dd, $J = 10/1$ Hz, 1H, H-Ar); 5.77 (m, 2H, H-4/H-3'); 5.68 (dd, $J = 11/5$ Hz, 1H, H-3); 5.16 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.07 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-4'_{cis}); 4.43 (m, 1H, H-2'); 4.24 (m, 1H, H-2); 3.93 (dd, $J = 14/6$ Hz, 1H, H-6a); 3.22 (ddd, $J = 14/12/4$ Hz, 1H, H-6b); 2.07 (m, 1H, H-5a); 1.89 (ddd, $J = 18/5/5$ Hz, H-5b); 1.86-1.78 (m, 2H, H-1'a,b); 0.89 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.08 (s, 3H, Si-CH₃); 0.03 (s, 3H, Si-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 148.1 (C_q, C-ArNO₂); 141.3 (CH, C-3'); 134.4 (C_q, C-ArSO₂); 133.7, 131.6 (CH, C-Ar); 130.4, 128.5 (CH, C-3/C-4); 124.4, 124.1 (CH, C-Ar); 115.0 (CH₂, C-4'); 71.9 (CH, C-2'); 51.7 (CH, C-2); 44.1 (CH₂, C-6); 38.9 (CH₂, C-5); 26.0 (CH₃, C-C₄H₉); 23.9 (CH₂, C-1'); 18.2 (C_q, C-C₄H₉); -4.0, -4.7 (CH₃, Si-CH₃).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +167.7^\circ$ $c = 1.895$ in Chloroform

(*R*)-2-[(*S*)-2-Hydroxy-but-3-enyl]-1-(*o*-nitrobenzensulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **103**



102 (1.0 g, 2.2 mmol) wurden in THF (20 mL) gelöst. Dann wurden 2.4 mL einer 1 molaren TBAF-Lsg. in THF (1.1 eq.) zugetropft und die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Umsetzung (1h) bei RT gerührt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 1/1). Man erhielt 718 mg (96 %) (*R*)-2-[(*S*)-2-Hydroxy-but-3-enyl]-1-(*o*-nitrobenzensulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **103** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 8.03 (dd, $J = 7/2$ Hz, 1H, H-Ar); 7.70 (m, 2H, H-Ar); 7.65 (dd, $J = 9/3$ Hz, 1H, H-Ar); 5.90 (m, 2H, H-3'/H-4); 5.76 (m, 1H, H-3); 5.28 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.12 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H-4'_{cis}); 4.58 (m, 1H, H-2); 4.16 (m, 1H, H-2'); 3.98 (dd, $J = 15/6$ Hz, 1H, H-6a); 3.28 (ddd, $J = 15/12/4$ Hz, 1H, H-6b); 2.12 (m, 1H, H-5a); 1.98-1.80 (m, 3H, H-5b, 1'a,b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 147.6 (C_q, C-ArNO₂); 140.2 (CH, C-3'); 133.6 (CH, C-Ar); 130.0 (CH, C-3); 126.9 (CH, C-4); 133.4 (CH, C-Ar); 131.6 (C_q, C-ArSO₂); 125.0, 123.8 (CH, C-Ar); 114.7 (CH₂, C-4'); 69.8 (CH, C-2'); 51.3 (CH, C-2); 41.8 (CH₂, C-6); 38.5 (CH₂, C-5); 23.5 (CH₂, C-1').

IR (ATR): ν = 3540 (m), 3418 (m), 3093 (w), 2939 (m), 1543 (s), 1373 (s), 1162 (s), 1127 (m), 938 (m), 746 (m) cm^{-1} .

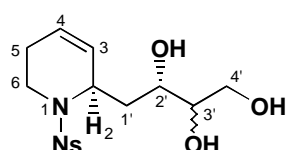
MS (EI): m/z (%) = 267 (M^+ - $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$, 100), 186 (60), 80 (16).

HRMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$): ber. 267.0439, gef. 267.0442.

EA ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$): ber. C 53.25, H 5.32, N 8.28; gef. C 53.13, H 5.31, N 8.29.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 228.6° c = 0.625 in Chloroform

(R)-2-[(2S)-2,3,4-Trihydroxybutyl]-1-(o-nitrobenzensulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 104



103 (100 mg, 0.3 mmol) wurde in Aceton/Wasser (V/V = 2/1, 6 mL) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Ca. 5 min nach der Zugabe von OsO_4 (7 mg, 0.03 mmol) wurde zu der braungefärbten Lösung *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (44 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (10 mL) wurde mehrfach mit EtOAc (3*15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (EtOAc). Man erhielt 60 mg (*R*)-2-[(2*S*)-2,3,4-Trihydroxybutyl]-1-(*o*-nitro-benzensulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **104** (65 % bei 83 % Umsatz) mit 70 % de als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 8.06 (dd, J = 7/2 Hz, 1H, H-Ar); 7.74 (m, 3H, H-Ar); 5.88 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4); 5.74 (dd, J = 10/5 Hz, 1H, H-3); 4.68 (bs, 1H, H-2); 3.94 (dd, J = 14.5/6 Hz, 1H, H-6a); 3.70 (dd, J = 11/3.5 Hz, 1H, H-4'a); 3.64 (ddd, J = 10/6.5/3.5 Hz, 1H, H-2'); 3.56 (dd, J = 11/6.5 Hz, 1H, H-4'b); 3.42 (m, 1H, H-3'); 3.28 (ddd, J = 15/12/4 Hz, 1H, H-6b); 2.08 (ddd, J = 14/10/3 Hz, 1H, H-1'a); m, 1H, H-5a); 1.94 (ddd, J = 18/4/4 Hz, 1H, H-5b); 1.74 (ddd, J = 14/10/6 Hz, 1H, H-1'b) (Zuordnung durch H,H-COSY).

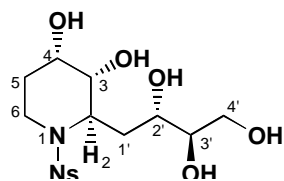
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 149.7 (C_q , C-ArNO₂); 135.3 (C_q , C-ArSO₂); 133.4 (CH, C-3); 128.3 (CH, C-4); 135.4, 131.7, 126.8, 125.6 (CH, C-Ar); 76.9 (CH, C-3'); 70.7 (CH, C-2'); 64.8 (CH₂, C-4'); 53.1 (CH, C-2); 40.1, 40.0 (CH₂, C-6/C-1'); 25.4 (C-5).

MS (EI): m/z (%) = 355 (M^+ - OH, 1), 267 (100), 186 (100), 80 (26).

HRMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$): ber. 355.0963, gef. 355.0963.

IR (ATR): ν = 3383 (s), 3096 (w), 2928 (m), 1543 (s), 1373 (m), 1162 (s), 746 (m) cm^{-1} .

EA ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$): ber. C 48.38, H 5.37, N 7.52; gef. C 48.57, H 5.50, N 7.12.

(R)-2-[(2S,3S)-2,3,4-Trihydroxybutyl]-(3R,4S)-3,4-dihydroxy-1-(o-nitrobenzensulfonyl)-piperidin 106

105 (60 mg, 0.16 mmol) wurde in Aceton/Wasser (V/V = 2/1, 3 mL) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Ca. 5 min nach der Zugabe von OsO₄ (2 mg, 0.01 mmol) wurde zu der braungefärbten Lösung *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (25 mg, 0.18 mmol, 1.1 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (5 mL) wurde mehrfach mit EtOAc (3*10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (MeOH). Man erhielt 49 mg (75 %) (*R*)-2-[(2*S*)-2,3,4-Trihydroxybutyl]-(3*R*,4*S*)-3,4-dihydroxy-1-(*o*-nitrobenzensulfonyl)-piperidin **106** mit 90 % de als farblosen, kristallinen Feststoff.

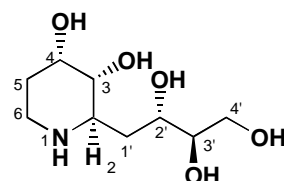
¹H-NMR (400 MHz) d-Pyridin: δ [ppm] = 8.56 (dd, *J* = 7/2 Hz, 1H, H-Ar); 7.60 (dd, *J* = 3/2 Hz, 1H, H-Ar); 7.34 (m, 2H, H-Ar); 5.27 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-2); 4.54 (bs, 1H, H-3); 4.21 (m, 3H, H-2'/H-4/H-4'a); 4.10 (dd, *J* = 11/6 Hz, 1H, H-4'b); 4.00 (m, 2H, H-6a/H-3'); 3.30 (ddd, *J* = 14/14/2 Hz, 1H, H-6b); 2.74 (ddd, *J* = 14/11/3 Hz, 1H, H-1'a); 2.32 (dd, *J* = 12/5 Hz, 1H, H-5a); 2.14 (ddd, *J* = 14/10/5 Hz, 1H, H-1'b); 1.62 (d, *J* = 12 Hz, 1H, H-5b) (Zuordnung durch selektive Spinentkopplung).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 149.5 (C_q, C-ArNO₂); 134.7 (C_q, C-ArSO₂); 135.2, 132.8, 132.0, 124.9 (CH, C-Ar); 76.3 (CH, C-3'); 70.5 (CH, C-2'); 69.5 (CH, C-3); 66.9 (CH, C-4); 64.5 (CH₂, C-4'); 59.4 (CH, C-2); 41.6 (CH₂, C-6); 34.0 (CH₂, C-1'); 28.4 (C-5).

MS (EI): *m/z* (%) = 406 (M⁺, 2), 222 (100), 186 (90), 91 (90).

HRMS (C₁₅H₂₂O₉N₂S): ber. 406.1046, gef. 406.1041.

IR (ATR): *v* = 3364 (s), 3097 (w), 2928 (s), 1543 (s), 1373 (m), 1162 (s), 1061 (m) cm⁻¹.

(R)-2-[(2S,3S)-2,3,4-Trihydroxybutyl]-(3R,4S)-3,4-dihydroxypiperidin 95

106 (49 mg, 0.12 mmol) wurde in DMF (2 mL) gelöst und mit K₂CO₃ (16 mg, 0.24 mmol, 2eq.) und Thiophenol (13 mg, 0.13 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 45°C gerührt, anschließend in MTBE (5 mL) aufgenommen und mit 1 molarer Salzsäure (2*5 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit MTBE (3*5 mL) gewaschen und nach Neutralisation zur Trockne eingengt. Das Produkt- Salzgemisch wurde chromatographisch an Kieselgel getrennt (MeOH). Man erhielt 22 mg (82 %) (*R*)-2-[(2*S*)-2,3,4-Trihydroxybutyl]-(3*R*,4*S*)-3,4-dihydroxypiperidin **95** als farblosen, kristallinen Feststoff.

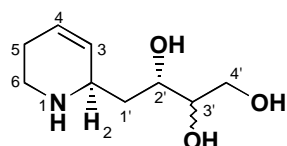
¹H-NMR (400 MHz) d-Pyridin: δ [ppm] = 3.97 (bm, 1H, H-4); 3.78 (ddd, *J* = 9/6/3 Hz, 1H, H-2'); 3.68 (dd, *J* = 11/4 Hz, 1H, H-4'a); 3.56 (dd, *J* = 11/6 Hz, 1H, H-4'b); 3.46 (m, 1H, H-3'); 3.26 (dd, *J* = 9/3 Hz, 1H, H-3); 3.04 (ddd, *J* = 9/9/3 Hz, 1H, H-2); 2.94 (ddd, *J* = 13/13/3 Hz, 1H, H-6a); 2.75 (ddd, *J* = 13/4/4 Hz, 1H, H-6b); 2.16 (ddd, *J* = 14/3/3 Hz, 1H, H-1'a); 1.80 (ddd, *J* = 12/7/3 Hz, 1H, H-5a); 1.72 (ddd, *J* = 12/5/3 Hz, 1H, H-5b); 1.41 (ddd, *J* = 14/9/9 Hz, 1H, H-1'b); (Zuordnung durch H,H-COSY).

^{13}C -NMR (100.6 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 75.0 (CH, C-3'); 72.7 (CH, C-2'); 72.5 (CH, C-3); 67.5 (CH, C-4); 63.2 (CH₂, C-4'); 55.4 (CH, C-2); 38.8 (CH₂, C-6); 33.2 (CH₂, C-1'); 31.2 (C-5).

MS (FAB): m/z (%) = 221 (M^+ , 100), 207 (48), 147 (32), 73 (84).

IR (ATR): ν = 3312 (s), 2923 (s), 1712 (s), 1361 (m), 1221 (m), 1066 (s), 1029 (s) cm^{-1} .

(*R*)-2-[(2*S*)-2,3,4-Trihydroxybutyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin **107**



104 (900 mg, 2.42 mmol) wurde in DMF (10 mL) gelöst und mit K_2CO_3 (660 mg, 4.84 mmol, 2eq.) und Thiophenol (292 mg, 2.66 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde zur Vervollständigung der Reaktion 2 h auf 40°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in MTBE (15 mL) aufgenommen und mit 1 molarer Salzsäure (2*10 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit MTBE (3*15 mL) gewaschen und nach Neutralisation zur Trockne eingengt. Das Produkt- Salzgemisch wurde chromatographisch an Kieselgel getrennt (MeOH). Man erhielt 407 mg (90 %) (*R*)-2-[(2*S*)-2,3,4-Trihydroxybutyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin **107** als farbloses Öl.

^1H -NMR (400 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 5.98 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4); 5.76 (dd, J = 10 Hz, 1H, H-3); 4.04 (m, 1H, H-2); 3.84 (ddd, J = 9/6/2.5 Hz, 1H, H-2'); 3.68 (dd, J = 11/4.5 Hz, 1H, H-4'a); 3.60 (ddd, J = 11/5 Hz, 1H, H-4'b); 3.52 (m, 1H, H-3'); 3.40 (ddd, J = 13/5/5 Hz, 1H, H-6a); 3.24 (ddd, J = 13/8/6 Hz, 1H, H-6b); 2.38 (m, 2H, H-3a,b); 2.04 (ddd, J = 15/5/2.5 Hz, 1H, H-1'a); 1.84 (ddd, J = 15/10/8 Hz, 1H, H-1'b).

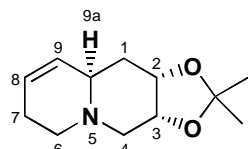
^{13}C -NMR (100.6 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 127.1 (CH, C-4); 126.1 (CH, C-3); 76.3 (CH, C-3'); 71.4 (CH, C-2'); 64.3 (CH₂, C-4'); 53.7 (CH, C-2); 40.9 (CH₂, C-6); 36.9 (CH₂, C-1'); 22.8 (CH₂, C-5).

IR (ATR): ν = 3368 (s), 2960 (m), 2769 (s), 2446 (m), 1466 (m), 1209 (m), 1021 (m) cm^{-1} .

MS (EI) (acetyliertes Produkt): m/z (%) = 355 (M^+ , 1), 312 (32), 124 (100), 82 (100).

HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}$): ber. 355.1631, gef. 355.1635.

(2*S*,3*R*,9*aR*)-1,2,3,4,6,7,9*a*-Hexahydro-2*H*-chinolizin-2,3-acetonid **108**



107 (80 mg, 0.22 mmol) wurde in DMF (trocken, 5 mL) gelöst und mit Tetrachlorkohlenstoff (0.1 mL), Triethylamin (0.15 mL) und PPh_3 (220 mg, 0.88 mmol, 4 eq.) versetzt. Nach vollständigem Umsatz wurde der Ansatz mit MeOH (2 mL) gequench, im Vakuum zur Trockne eingengt, in Dimethoxypropan (8 mL) aufgeschlämmt und mit einer Spatelspitze PPTS versehen. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (MTBE) gereinigt. Man erhielt 12 mg (13 %) (2*S*,3*R*,9*aR*)-1,2,3,4,6,7,9*a*-Hexahydro-2*H*-chinolizin-2,3-acetonid **108** als farblosen, kristallinen Feststoff.

^1H -NMR (400 MHz) d- CHCl_3 RT: δ [ppm] = 5.74 (m, 1H, H-8); 5.42 (d, J = 10 Hz, 1H, H-9); 4.32 (m, 1H, H-2); 4.28 (m, 1H, H-3); 2.90 (dd, J = 11/7 Hz, 1H, H-4a); 2.78 (m, 2H, H-6a/H-9a); 2.40 (m, 2H, H-6b/H-7a); 2.24 (dd, J = 11/10 Hz, 1H, H-4b); 2.14 (ddd, J = 15/3/2 Hz, 1H, H-1a);

2.02 (m, 1H, H-7b); 1.68 (ddd, $J = 15/12/4$ Hz, 1 H, H-1b); 1.54 (s, 3H, CH₃); 1.38 (s, 3H, CH₃) (Zuordnung durch H,H-COSY).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃ RT: δ [ppm] = 128.8 (CH, C-9); 125.1 (CH, C-8); 72.6 (CH, C-2); 72.2 (CH, C-3); 58.4 (CH₂, C-4); 55.5 (CH, C-9a); 51.7 (CH₂, C-6); 33.4 (CH₂, C-1); 28.3 (CH₂, C-7); 26.4 (CH₃, C-CH₃); 25.8 (CH₃, C-CH₃) (Zuordnung durch C,H-COSY).

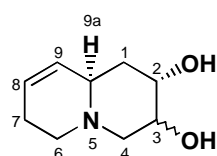
IR (ATR): $\nu = 2924$ (m), 1216 (m), 1060 (s), 856 (m), 794 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 209 (M⁺, 20), 151 (60), 134 (100), 95 (30).

HRMS (C₁₂H₁₉O₂N): ber. 209.1416, gef. 209.1418.

EA (C₁₂H₁₉O₂N): ber. C 68.89, H 9.08, N 6.69; gef. C 68.08, H 8.99, N 6.74.

(2S,9aR)-1,2,3,4,6,7,9a-Hexahydro-2H-chinolizin-2,3-diol 109/110



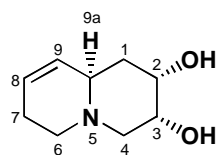
107 (300 mg, 1.6 mmol) wurde in abs. Pyridin gelöst und im Eiswasserbad auf 0°C gekühlt. Zunächst wurde PPh₃ (420 mg, 1.6 mmol, 1 eq.) zugegeben und dann Diethylazodicarboxylat (280 mg, 1.6 mmol, 1 eq.) langsam über eine Spritze zugetropft. Nach 18 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/MeOH 2/1). Man erhielt 143 mg (53 %) (2S,3R,9aR)-1,3,4,6,7,9a-Hexahydro-2H-chinolizin-2,3-diol **109** sowie 36 mg (13 %) (2S,3S,9aR)-1,3,4,6,7,9a-Hexahydro-2H-chinolizin-2,3-diol **110** als farblose, kristalline Feststoffe. (¹H-NMR und ¹³C-NMR-spektroskopische Daten siehe unten)

IR (ATR): $\nu = 3334$ (s), 2916 (s), 2832 (m), 1128 (m), 1068 (s), 1049 (s), 788 (m), 667 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 169 (M⁺, 100), 124 (24), 81 (60).

HRMS (C₉H₁₅O₂N): ber. 169.1102, gef. 169.1107.

(2S,3R,9aR)-1,2,3,4,6,7,9a-Hexahydro-2H-chinolizin-2,3-diol 109



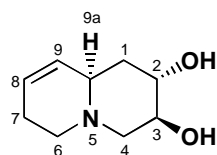
¹H-NMR (400 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 5.74 (m, 1H, H-8); 5.44 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-9); 3.99 (m, 1H, H-2); 3.77 (ddd, $J = 11/5/3$ Hz, 1H, H-3); 3.01 (d, $J = 13$ Hz, 1H, H-9a); 2.86 (dd, $J = 11/6$ Hz, 1H, H-6a); 2.71 (dd, $J = 11/5$ Hz, 1H, H-4a); 2.52 (m, 2H, H-6b,4b); 2.38 (m, 1H, H-7a); 2.05 (d, $J = 18$ Hz, 1H, H-7b); 1.83 (ddd, $J = 14/3/3$ Hz, 1 H, H-1a); 1.50 (ddd, $J = 14/12/3$ Hz, 1H, H-1b) (Zuordnung durch H,H-COSY).

NOE (500 MHz, MeOD): 3.99 ppm (H-2) mit 3.77 ppm (H-3) 4%; 3.99 ppm (H-2) mit 1.50 ppm (H-1b) 2.5%; 3.01 ppm (H-9a) mit 1.83 ppm (H-1a) 2%.

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 127.7 (CH, C-9); 125.3 (CH, C-8); 67.6 (CH, C-3); 67.0 (CH, C-2); 54.9 (CH₂, C-4); 53.9 (CH, C-9a); 51.2 (CH₂, C-6); 36.2 (CH₂, C-1); 24.7 (CH₂, C-7) (Zuordnung durch C,H-COSY).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40.0^{\circ}$ $c = 0.864$ in Methanol

(2*S*,3*S*,9*aR*)-1,2,3,4,6,7,9*a*-Hexahydro-2*H*-chinolizin-2,3-diol **110**

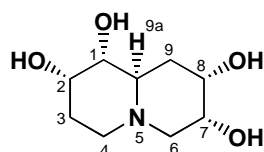


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 5.76 (m, 1H, H-8); 5.43 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-9); 3.80 (m, 1H, H-2); 3.64 (bs, 1H, H-3); 3.18 (m, 1H, H-9a); 2.88 (dd, $J = 11/6$ Hz, 1H, H-6a); 2.80 (bs, 2H, H-4a,b); 2.60 (bm, 1H, H-6b); 2.44 (m, 1H, H-7a); 2.40 (d, $J = 18$ Hz, 1H, H-7b); 1.85 (ddd, $J = 15/12/3$ Hz, 1 H, H-1a); 1.64 (ddd, $J = 15/3/3$ Hz, 1H, H-1b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 128.2 (CH, C-9); 125.1 (CH, C-8); 68.6 (CH, C-3); 67.6 (CH, C-2); 55.6 (CH₂, C-4); 54.7 (CH, C-9a); 51.1 (CH₂, C-6); 33.6 (CH₂, C-1); 24.3 (CH₂, C-7).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.5^{\circ}$ $c = 0.21$ in Methanol

(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,9*aR*)-Octahydrochinolizin-1,2,7,8-tetraol **96**



109 (20 mg, 0.12 mmol) wurde in Aceton/Wasser (V/V = 2/1, 3 mL) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Ca. 5 min nach der Zugabe von OsO₄ (3 mg, 0.012 mmol) wurde zu der braungefärbten Lösung *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (17 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaCl-Lsg. wurde

mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 19 mg (81 %) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,9*aR*)-Octahydrochinolizin-1,2,7,8-tetraol **96** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 3.95 (m, 1H, H-8); 3.90 (m, 1H, H-2); 3.65 (ddd, $J = 11/4.5/3$ Hz, 1H, H-7); 3.12 (dd, $J = 10/3$ Hz, 1H, H-1); 2.60 (dd, $J = 11/4.5$ Hz, 1H, H-6a); 2.53 (m, 2H, H-4a,9a); 2.47 (m, 1H, H-4b); 2.42 (dd, $J = 11/11$ Hz, 1H, H-6b); 2.26 (ddd, $J = 14/3/3$ Hz, 1H, H-9a); 1.77 (m, 2H, H-3); 1.28 (ddd, $J = 13/11/2$ Hz, 1 H, H-9b) (Zuordnung durch H,H-COSY).

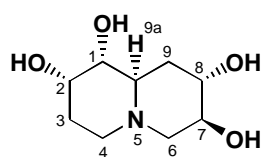
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 73.3 (CH, C-1); 68.2 (CH, C-7); 67.3 (CH, C-2); 66.9 (CH, C-8); 54.7 (CH₂, C-6); 53.9 (CH, C-9a); 48.6 (CH₂, C-4); 34.1 (CH₂, C-9); 30.0 (CH₂, C-3) (Zuordnung durch C,H-COSY).

IR (ATR): $\nu = 3342$ (s), 2920 (s), 1069 (s), 994 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 203 (M⁺, 40), 186 (100), 129 (60), 56 (60).

HRMS (C₉H₁₇O₄N): ber. 203.1157 gef. 203.1155.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +58.1^{\circ}$ $c = 1.19$ in Methanol

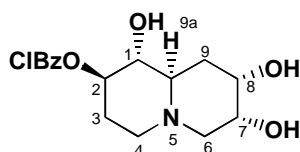
(1*R*,2*S*,7*S*,8*S*,9*aR*)-Octahydrochinolizin-1,2,7,8-tetraol 96a

110 (15 mg, 0.088 mmol) wurden in Aceton/Wasser (V/V = 2/1, 2 mL) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Ca. 5 min nach der Zugabe von OsO₄ (1 mg, 0.04 mmol) wurde zu der braungefärbten Lösung *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (13 mg, 0.096 mmol, 1.1 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaCl-Lsg. wurde

mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 10 mg (55 %) (1*R*,2*S*,7*S*,8*S*,9*aR*)-Octahydrochinolizin-1,2,7,8-tetraol **96a** mit 80 % de als farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 4.48 (ddd, *J* = 7/7/4 Hz, 1H, H-8); 3.93 (m, 1H, H-2); 3.80 (dd, *J* = 11/5 Hz, 1H, H-6a); 3.69 (dd, *J* = 11/4 Hz, 1H, H-6b); 3.18 (m, 3H, H-1, H-9a, H-7); 3.12 (ddd, *J* = 13/13/3 Hz, 1H, H-4a); 2.78 (ddd, *J* = 13/5/2 Hz, 1H, H-4b); 2.15 (ddd, *J* = 13/8/4 Hz, 1H, H-9a); 1.84 (m, 2H, H-3a,9b); 1.65 (d, *J* = 14 Hz, 1 H, H-3b).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 71.3 (CH, C-1); 70.8 (CH, C-7); 67.8 (CH, C-2); 63.7 (CH, C-8); 59.4 (CH₂, C-6); 57.6 (CH, C-9a); 39.5 (CH₂, C-4); 37.4 (CH₂, C-9); 28.1 (CH₂, C-3).

3-Chlor-benzoesäure (1*R*,2*R*,7*R*,8*S*,9*aR*)-1,7,8-trihydroxy-octahydrochinolizin-2-yl ester 96b

109 (24 mg, 0.1 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (3 mL) gelöst und mit *m*-Chlorperbenzoesäure (34 mg, 0.11 mmol, 70 %ig) und einer Spatelspitze NaHCO₃ versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in EtOAc (5 mL) aufgenommen und mit verdünnter NaHCO₃-Lsg. (2*5 mL) gewaschen. Die organische

Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH 4/1) gereinigt. Man erhielt 17 mg 3-Chlor-benzoesäure (1*R*,2*R*,7*R*,8*S*,9*aR*)-1,7,8-trihydroxy-octahydrochinolizin-2-yl ester **96b** (35 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 8.00 (m, 2H, H-Ar), 7.63 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-Ar), 7.46 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-Ar), 5.20 (m, 1H, H-2), 4.27 (ddd, *J* = 11/5/3 Hz, 1H, H-7), 4.10 (m, 1H, H-6), 3.75 (m, 2H, H-1/H-4a), 3.67 (bd, *J* = 12 Hz, 1H, H-9a), 3.49 (dd, *J* = 11/11 Hz, H-6a), 3.25 (m, 1H, H-4b), 2.98 (dd, *J* = 11/5 Hz, H-6b), 2.92 (dddd, *J* = 15/14/5/3 Hz, H-3a), 2.67 (ddd, *J* = 15/12/2 Hz, 1H, H-9a), 1.98 (bd, *J* = 15 Hz, 1H, H-3b), 1.73 (ddd, *J* = 15/3/3 Hz, H-9b), (Zuordnung durch H,H-COSY).

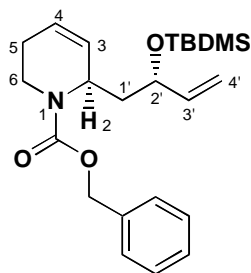
¹³C-NMR (100.6 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 134.3 (C_q, C-ArCl), 133.1, 130.0, 129.1, 129.0, 127.8 (CH, C-Ar), 70.0 (CH, C-2), 69.6 (CH, C-1), 65.9 (CH, C-8), 65.5 (CH₂, C-6), 64.3 (CH, C-7), 63.0 (CH₂, C-4), 58.3 (CH, C-9a), 29.1 (CH₂, C-9), 19.8 (CH₂, C-3), (Zuordnung durch C,H-COSY).

IR (ATR): ν = 3331 (s), 3072 (m), 2927 (m), 1717 (s), 1255 (s), 1071 (m), 748 (w) cm⁻¹.

MS (EI): *m/z* (%) = 340 (M⁺, 28), 156 (84), 139 (100), 111 (68), 71 (66), 57 (72).

HRMS (C₁₆H₁₉O₅NCl): ber. 340.0951, gef. 340.0956.

(*R*)-2-[(*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-but-3-enyl]-1-*N*-(benzyloxycarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **111**



102 (560 mg, 1.25 mmol) wurde in DMF (20 mL) gelöst und mit K_2CO_3 (345 mg, 2.5 mmol) und PhSH (137 mg, 1.37 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei RT und für 3 h bei 45°C gerührt. Daraufhin wurde auf RT abgekühlt und mit Benzyloxycarbonylchlorid (320 mg, 1.87 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde in MTBE (20 mL) aufgenommen, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (2*25 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (PE/MTBE 4:1) gereinigt. Man erhielt (*R*)-

2-[(*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-but-3-enyl]-1-*N*-(benzyloxycarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **111** (642 mg, 82 %) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz) d-DMSO 100°C: δ [ppm] = 7.36 (m, 5H, H-Ar); 5.88 (ddd, J = 17/10/5 Hz, 1H, H-3'); 5.80 (m, 2H, H-4/H-3); 5.18 (d, J = 17 Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.13 (s, 2H, H-CH₂O); 5.02 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4'_{cis}); 4.50 (m, 1H, H-2); 4.26 (m, 1H, H-2'); 4.06 (dd, J = 13/6 Hz, 1H, H-6a); 2.96 (ddd, J = 13/11/4 Hz, 1H, H-6b); 2.16 (m, 1H, H-5a); 2.00 (d, J = 17 Hz, 1H, H-5b); 1.80 (m, 1H, H-1'a); 1.74 (m, 1H, H-1'b); 0.90 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.02 (s, 3H, Si-CH₃); 0.04 (s, 3H, Si-CH₃).

^{13}C -NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃ 70°C: δ [ppm] = 155.3 (C_{Cbz}=O); 141.0 (C_q, C-Ar); 136.7 (CH, C-3'); 128.5, 128.3, 127.7 (CH, C-Ar); 125.3 (CH, C-5); 124.6 (CH, C-4); 114.2 (CH₂, C-4'); 71.1 (CH, C-2'); 67.0 (CH₂, C-OCH₂); 49.0 (CH, C-6); 42.6 (CH₂, C-2); 36.9 (CH₂, C-1'); 25.8 (CH₃, C-C₄H₉); 24.8 (CH₂, C-3); 18.1 (C_q, C-C₄H₉); -5.0 (CH₃, Si-CH₃).

IR (ATR): ν = 3034 (w), 2928 (m), 1701 (s), 1423 (m), 1250 (s), 1102 (m), 836 (m), 776 (m), 697 (w) cm^{-1} .

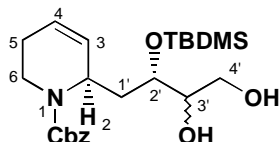
MS (EI): m/z (%) = 401 (M⁺, 1), 344 (56), 172 (20), 91 (100).

HRMS (C₂₃H₃₅O₃NSi): ber. 401.2386, gef. 401.2385.

EA (C₂₃H₃₅O₃NSi): ber. C 68.82, H 8.73, N 3.49; gef. C 68.44, H 8.62, N 3.76.

$[\alpha]_D^{20}$ = - 120.6° c = 0.35 in Chloroform

(*R*)-2-[(*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3,4-dihydroxy-butyl]-1-*N*-(benzyloxycarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **118**



111 (200 mg, 0.5 mmol) wurde in Aceton/Wasser (V/V = 2/1, 15 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Ca. 5 min nach der Zugabe von OsO₄ (12 mg, 0.05 mmol) wurde zu der braungefärbten Lösung *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (67 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (10 mL) wurde

mehrfach mit EtOAc (3*15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 42 mg (30 % bei 65 % Umsatz) eines Diastereomerenengemisches (Verhältnis nicht analysiert) von (*R*)-2-[(*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3,4-dihydroxy-butyl]-1-*N*-(benzyloxycarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **118** als farbloses Öl.

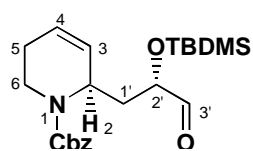
¹H-NMR (400 MHz) d-DMSO 140°C (Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 7.34 (m, 5H, H-Ar); 5.80 (m, 2H, H-3/H-4); 5.14 (m, 2H, H-CH₂O); 4.64 (m, 1H, H-2); 4.08 (dd, J = 13/6 Hz, 1H, H-6a); 3.88 (m, 1H, H-2'); 3.56 (m, 2H, H-3', H-4'a); 3.42 (dd, J = 12/7 Hz, 1H, H-4'b); 2.98 (m, 1H, H-6b); 2.12 (m, 1H, H-5a); 1.98 (m, 2H, H-5b/H-1'a); 1.82 (m, 1H, H-1'b); 0.92 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.12 (m, 6H, Si-CH₃).

IR (ATR): ν = 3421 (s), 3091, 3033 (w), 2954, 2929 (s), 2857 (m), 1697 (s), 1425 (m), 1251 (m), 1078 (s), 836 (m), 776 (m), 697 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 378 (M⁺ - C₄H₉, 44), 216 (28), 172 (60), 91 (100), 73 (52), 57 (36).

HRMS (C₁₉H₂₈O₅NSi): ber. 378.1736, gef. 378.1735.

(R)-2-[(S)-2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-oxo-propyl]-1-N-(benzyloxycarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 119



117 (40 mg, 0.1 mmol) wurde in Aceton (3 mL) gelöst und 1 mL eines Phosphatpuffers pH 7 zugegeben. Die Lösung wurde mit NaIO₄ (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq.) versetzt und 20 min bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von MTBE (10 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige nochmals mit MTBE (2*5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 4/1). Man erhielt 20 mg (55 %) (R)-2-[(S)-2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-oxo-propyl]-1-N-(benzyloxycarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **119** als farbloses Öl.

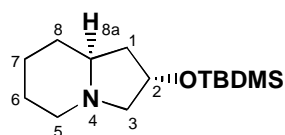
¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃ 70°C: δ [ppm] = 9.56 (s, 1H, CHO); 7.34 (m, 5H, H-Ar); 5.82 (m, 1H, H-3); 5.72 (m, 1H, H-4), 5.16 (s, 2H, H-CH₂O); 4.72 (bs, 1H, H-2); 4.12 (m, 1H, H-6a/H-2'); 2.92 (ddd, J = 12/12/4 Hz, 1H, H-6b); 2.14 (m, 1H, H-5a); 1.96 (m, 3H, H-5b/H-1'a,b); 0.92 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.10 (2s, 6H, Si-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃ 70°C: δ [ppm] = 155.3 (C_{Cbz}=O); 137.0 (C_q, C-Ar), 128.5, 128.0, 127.9 (CH, C-3/C-4/C-Ar); 75.2 (CH, C-2'); 67.2 (CH₂, C-OCH₂); 48.8 (CH, C-2); 37.5 (CH₂, C-6); 37.2 (CH₂, C-1'); 25.8 (CH₃, C-C₄H₉); 24.8 (CH₂, C-5); 18.2 (C_q, C-C₄H₉); -4.5, -4.9 (CH₃, Si-CH₃).

IR (ATR): ν = 3091, 3034 (w), 2953, 2929 (s), 2857 (m), 1736, 1701 (s), 1424 (m), 1252 (m), 1110 (m), 838 (m), 779 (m), 698 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 346 (M⁺ - C₄H₉, 8), 302 (56), 216 (88), 172 (100), 91 (96), 73 (16).

HRMS (C₁₈H₂₄O₄NSi): ber. 346.1474, gef. 346.1477.

(2*S*,8*aS*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-octahydroindolizin 120

119 (50 mg, 0.12 mmol) wurde in abs. MeOH (5 mL) gelöst, mit einer Spatelspitze Pd/C versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) über Nacht bei RT gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhielt 27 mg (87 %) (2*S*,8*aS*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-octahydroindolizin

120 als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 4.40 (m, 1H, H-2); 3.30 (dd, J = 10/7 Hz, 1H, H-3a); 2.98 (bd, J = 11 Hz, 1H, H-5a); 2.08 (m, 3H, H-8a/H-5b/H-3b); 1.70 (m, 5H, H-6a/H-7a/H-8a/1a,b); 1.50 (dtt, J = 12/4/4 Hz, 1H, H-6b); 1.24 (dtt, J = 13/4/4 Hz, 1H, H-7b); 1.10 (m, 1H, H-8b); 0.88 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.04 (2s, 6H, Si-CH₃) (Zuordnung durch H,H-COSY).

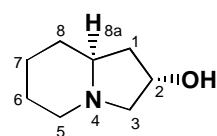
¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 69.5 (CH, C-2); 64.3 (CH₂, C-3); 62.4 (CH, C-8a); 52.5 (CH₂, C-5); 42.1 (CH₂, C-1); 30.9 (CH₂, C-8); 25.9 (CH₃, C-C₄H₉); 25.5 (CH₂, C-6); 24.4 (CH₂, C-7); 18.1 (C_q, C-C₄H₉); -4.8, -4.9 (CH₃, Si-CH₃) (Zuordnung durch C,H-COSY).

IR (ATR): ν = 2953, 2929 (s), 2856 (m), 1255 (m), 1070 (m), 836 (s), 777 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 254 (M⁺ - H, 16), 198 (12), 122 (20), 97 (100), 73 (16).

HRMS (C₁₄H₂₈ONSi): ber. 254.1940, gef. 254.1941.

[α]_D²⁰ = + 13.7° c = 0.67 in Chloroform

(2*S*,8*aS*)-Octahydroindolizin-2-ol 121

120 (6 mg, 0.02 mmol) wurde mit 1 mL konzentrierter Trifluoressigsäure versetzt. Die Reaktionsmischung färbte sich intensiv rot. Nach 5 min wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (MeOH). Man erhielt 2 mg (60 %) (2*S*,8*aS*)-Octahydroindolizin-2-ol **121** als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 4.34 (m, 1H, H-2); 3.38 (dd, J = 10/7 Hz, 1H, H-3a); 3.02 (d, J = 12 Hz, 1H, H-5a); 2.20 (m, 1H, H-8a); 2.12 (ddd, J = 12/12/3 Hz, 1H, H-5b); 2.06 (dd, J = 10/6 Hz, 1H, H-3b); 1.70 (m, 5H, H-6a/H-7a/H-8a/H-1a,b); 1.52 (dtt, J = 13/4/4 Hz, 1H, H-6b); 1.32 (dtt, J = 15/4/4 Hz, 1H, H-7b); 1.14 (m, 1H, H-8b) (Zuordnung durch H,H-COSY).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 68.4 (CH, C-2); 63.6 (CH₂, C-3); 63.1 (CH, C-8a); 53.0 (CH₂, C-5); 41.7 (CH₂, C-1); 30.5 (CH₂, C-8); 25.4 (CH₂, C-6); 24.5 (CH₂, C-7) (Zuordnung durch C,H-COSY).

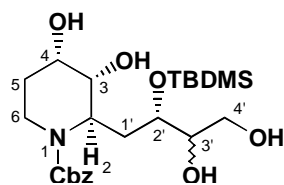
IR (ATR): ν = 3343 (m), 2928 (s), 2855, 2790 (m), 1680 (s), 1205 (m), 1123 (m), 1055 (m), 722 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 141 (M⁺, 40), 140 (44), 97 (100), 69 (26).

HRMS (C₈H₁₅ONSi): ber. 141.1153, gef. 141.1152.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.3^{\circ}$ $c = 0.15$ in Chloroform

N*-(Benzyloxycarbonyl)-(2*R*,3*R*,4*S*)-2-[(*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3,4-dihydroxy-butyl]-3,4-dihydropiperidin **112*



111 (450 mg, 1.12 mmol) wurde in Aceton/Wasser (V/V = 2/1, 25 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Ca. 5 min nach der Zugabe von OsO₄ (15 mg, 0.56 mmol) wurde zu der braungefärbten Lösung *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (360 mg, 2.65 mmol, 2.2 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaCl-Lsg. wurde mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt ein Diastereomerenmischung von *N*-(Benzyloxycarbonyl)-(2*R*,3*R*,4*S*)-2-[(*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3,4-dihydroxy-butyl]-3,4-dihydropiperidin **112** als farbloses Öl. Zur Charakterisierung des Produkts wurde nur ein Teil des Rohmaterials chromatographisch gereinigt, da bei der Chromatographie aufgrund der Polarität größere Verluste beobachtet wurden.

¹H-NMR (400 MHz) d-MeOH 60°C (Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 7.40 (m, 5H, H-Ar); 5.22 (s, 2H, H-CH₂O); 4.74 (ddd, $J = 6/6/2$ Hz, 1H, H-2); 4.20 (dd, $J = 14/7$ Hz, 1H, H-6a); 3.88 (m, 3H, H-4/H-5/H-2'); 3.76 (m, 2H, H-3'/H-4'a); 3.60 (m, 1H, H-4'b); 3.12 (ddd, $J = 14/13/3$ Hz, 1H, H-6b); 1.97 (m, 1H, H-5a); 1.92 (dd, $J = 7/6$ Hz, 2H, H-1'a,b); 1.68 (m, 1H, H-5b); 0.92 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.16 (s, 3H, Si-CH₃); 0.15 (s, 3H, Si-CH₃).

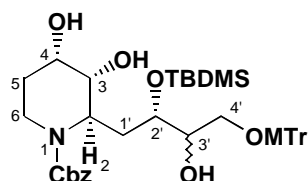
¹³C-NMR (100.6 MHz) d-MeOH 60°C (Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 157.9 (C=O); 138.2 (C_q, C-Ar), 129.4, 128.8 (CH, C-Ar); 75.8 (CH, C-3'); 72.4 (CH, C-3), 71.8 (CH, C-4); 68.3 (CH₂, C-OCH₂); 67.6 (CH, C-2'); 64.3 (CH₂, C-4'); 56.4 (CH, C-2); 39.4 (CH₂, C-6); 33.4 (CH₂, C-1'); 28.6 (CH₂, C-5); 26.4 (CH₃, C-C₄H₉); 18.8 (C_q, C-C₄H₉); -4.2 (CH₃, Si-CH₃).

IR (ATR): $\nu = 3410$ (s), 2929 (s), 2857 (m), 1673 (s), 1430 (m), 1253 (m), 1083 (s), 837 (m), 776 (m), 697 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 412 (M⁺ - C₄H₉, 36), 368 (80), 206 (68), 91 (100), 73 (68).

HRMS (C₁₉H₃₀O₇NSi): ber. 412.1719, gef. 412.1799.

N*-(Benzyloxycarbonyl)-(2*R*,3*R*,4*S*)-2-[(*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-3-hydroxy-4-[(4-methoxy-phenyl)-diphenyl-methoxy]-butyl]-3,4-dihydropiperidin **113*



111 (820 mg, Rohprodukt) wurde bei RT in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und mit 4-Methoxytritylchlorid (630 mg, 2.0 mmol) und Pyridin (670 mg, 8.5 mmol, 5.0 eq.) versetzt. Durch Zugabe von Dimethylaminopyridin (20 mg, 0.2 mmol) wurde die Umsetzung beschleunigt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle, 48 h) wurde die Reaktionsmischung in CH₂Cl₂ (100 mL) aufgenommen und

mit ges. salzsaurer CuSO₄-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Produkt **113** wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃ 70°C (Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 7.30 (m, 17H, H-Ar); 6.80 (d, 2H, H-ArMTr); 5.18 (d, J = 13 Hz, 1H, H-CH₂O); 5.12 (d, J = 13 Hz, 1H, H-CH₂O); 4.64 (m, 1H, H-2); 4.14 (dm, J = 14 Hz, 1H, H-6a); 3.86 (m, 1H, H-4); 3.80 (s, 3H, H-ArOCH₃); 3.76 (m, 3H, H-3/H-2'/H-3'); 3.28 (dd, J = 10/4 Hz, 1H, H-4'a); 3.18 (dd, J = 10/7 Hz, 1H, H-4'b); 2.84 (ddd, J = 14/14/3, 1H, H-6b); 1.90-1.60 (m, 4H, H-5a,b/1'a,b); 0.88 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.00 (s, 3H, Si-CH₃); -0.08 (s, 3H, Si-CH₃) (Zuordnung durch H,H-COSY).

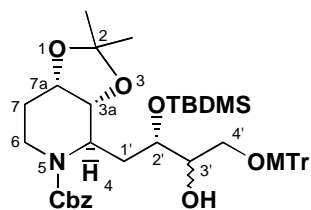
¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃ 70°C (Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 158.9 (C=O); 156.4 (C_q, C-ArOCH₃); 144.5, 136.9, 135.8 (C_q, C-Ar), 130.4, 128.6, 127.9, 126.8, 113.4 (CH, C-Ar); 86.9 (C_q, C-MTr); 73.4 (CH, C-3'); 71.3 (CH, C-3); 70.8 (CH, C-4); 67.4 (CH₂, C-OCH₂); 66.8 (CH, C-2'); 65.3 (CH₂, C-4'); 55.2 (CH₃, C-OCH₃); 54.5 (CH, C-2); 38.2 (CH₂, C-6); 32.6 (CH₂, C-1'); 28.4 (CH₂, C-5); 25.8 (CH₃, C-C₄H₉); 17.9 (C_q, C-C₄H₉); -4.5, -4.7 (CH₃, Si-CH₃) (Zuordnung durch C,H-COSY).

IR (ATR): ν = 3429 (s), 2953, 2929 (s), 2856 (m), 1674 (s), 1447 (m), 1251 (s), 1083 (s), 834 (m), 700 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 684 (M⁺ - C₄H₉, 2), 290 (40), 273 (100), 213 (84), 91 (28).

HRMS (C₃₉H₄₆O₈NSi): ber. 684.2992, gef. 684.2995.

N*-(Benzyloxycarbonyl)-(3a*R*,4*R*,7a*S*)-4-[(*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3-hydroxy-4-[(4-methoxy-phenyl)-diphenyl-methoxy]-butyl]-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxo[4,5-*c*]pyridin **114*



113 (1.4 g, Rohprodukt) wurde in Dimethoxypropan (20 mL) suspendiert, mit PPTS (20 mg, mmol) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Nach Zugabe von MTBE (10 mL) wurde die Reaktionsmischung filtriert, unter Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 2/1). Man erhielt 790 mg (90 % über 3 Schritte) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-(3a*R*,4*R*,7a*S*)-4-[(*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilanyloxy)-3-hydroxy-4-[(4-methoxy-phenyl)-diphenyl-methoxy]-butyl]-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3] dioxo[4,5-*c*]pyridin **114** als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃ 70°C: δ [ppm] = 7.30 (m, 17H, H-Ar); 6.80 (d, 2H, H-ArMTr); 5.18 (m, 2H, H-CH₂O); 4.54 (m, 1H, H-4); 4.31 (m, 2H, H-6a/H-7a); 4.00- 3.60 (m, 4H, H-3a/H-2'/H-3'/H-4'a); 3.80 (s, 3H, H-ArOCH₃); 3.22 (m, 2H, H-6b/H-4'b); 1.86 (m, 2H, H-1'a,b); 1.62 (m, 2H, H-7a,b); 1.4 (4s, 6H, H-CH₃); 0.88 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.00 (2s, 3H, Si-CH₃); -0.08 (2s, 3H, Si-CH₃).

¹³C-NMR (67.5 MHz) d-CHCl₃ RT: δ [ppm] = 158.9 (C=O); 158.4 (C_q, C-ArOCH₃); 147.1, 144.4, 139.2 (C_q, C-Ar), 130.4, 129.1, 128.3, 127.9, 126.7, 113.1 (CH, C-Ar); 107.9 (C_q, C-2); 81.6 (C_q, C-MTr); 75.0 (CH, C-3'); 70.4 (CH, C-3a); 69.4 (CH, C-7a); 66.9 (CH₂, C-OCH₂); 66.8 (CH, C-2'); 66.3 (CH₂, C-4'); 55.1 (CH₃, OCH₃); 51.8 (CH, C-4); 36.4 (CH₂, C-6); 36.2 (CH₂, C-1'); 26.9, 26.8 (CH₃, C-CH₃); 26.3 (CH₂, C-7); 25.7 (CH₃, C-C₄H₉); 17.9 (C_q, C-C₄H₉); -2.1, -1.9 (CH₃, Si-CH₃).

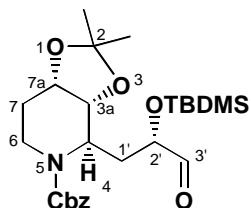
IR (ATR): ν = 3462 (w), 2952, 2932 (s), 2893, 2856 (m), 1699 (s), 1414 (m), 1251 (s), 1067 (s), 835 (m), 775 (m), 698 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 725 (M⁺ - C₄H₉, 2), 312 (32); 273 (100), 91 (36).

HRMS ($C_{42}H_{51}O_8NSi$): ber. 725.3383, gef. 725.3385.

EA ($C_{46}H_{60}O_8NSi$): ber. C 70.59, H 7.67, N 1.79; gef. C 71.82, H 7.82, N 1.69.

N*-(Benzyloxycarbonyl)-(3*aR*,4*R*,7*aS*)-4-[(*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-3-oxo-propyl]-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3] dioxo [4,5-*c*]pyridin **115*



113 (100 mg, 0.13 mmol) wurde in einer Mischung aus Et_2O und Ameisensäure ($V/V = 1/1$, 10 mL) aufgenommen und 1h bei RT gerührt. Nach vollständiger Abspaltung der 4-Methoxytritylgruppe (DC-Kontrolle, gelbgefärbte Lösung) wurde auf $0^\circ C$ gekühlt und $NaIO_4$ (42 mg, 0.2 mmol, 1.5 eq.) zugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktionsmischung in Et_2O (50 mL) aufgenommen, mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lsg. extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer

abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 2/1). Man erhielt 37 mg (61 %) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-(3*aR*,4*R*,7*aS*)-4-[(*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilanyloxy)-3-oxo-propyl]-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3] dioxolo [4,5-*c*]pyridin **115** als farbloses Öl.

1H -NMR (500 MHz) $CDCl_3$ $70^\circ C$: δ [ppm] = 9.58 (s, 1H, H-CHO); 7.36 (m, 5H, H-Ar); 5.17 (s, 2H, H- CH_2O); 4.60 (ddd, $J = 8/6/2$ Hz, 1H, H-2'); 4.35 (m, 1H, H-7a); 4.25 (dd, $J = 6/1$ Hz, 1H, H-3a); 4.13 (m, 1H, H-4); 3.65 (m, 1H, H-6a); 3.20 (m, 1H, H-6b); 2.00 (ddd, $J = 14/8/5$ Hz, 1H, H-1'a); 1.86 (m, 3H, H-7a,b/H-1'b); 1.45 (s, 3H, H- CH_3); 1.33 (s, 3H, H- CH_3); 0.95 (s, 9H, H- C_4H_9); 0.12 (s, 3H, Si- CH_3); 0.10 (s, 3H, Si- CH_3) (Zuordnung durch H,H-COSY).

^{13}C -NMR (100.6 MHz) $d-CHCl_3$ $70^\circ C$: δ [ppm] = 155.3 (C=O); 136.8 (C_q , C-Ar); 128.4, 127.8 (CH, C-Ar); 108.1 (C_q , C-2); 77.2, 77.1 (CH, C-2'/C-3a); 74.8 (CH, C-7a); 67.0 (CH_2 , C- OCH_2); 48.8 (CH, C-4); 36.3 (CH_2 , C-1'/C-6); 26.8, 24.7 (CH_3 , C- CH_3); 26.3 (CH_2 , C-7); 25.6 (CH_3 , C- C_4H_9); 18.1 (C_q , C- C_4H_9); -5.0, -4.7 (CH_3 , Si- CH_3) (Zuordnung durch C,H-COSY).

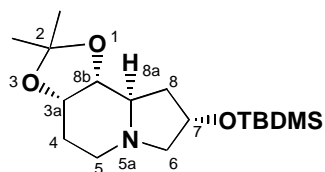
IR (ATR): $\nu = 3033$ (w), 2930 (s), 2857 (m), 1736 (s), 1698 (s), 1413 (s), 1259 (s), 1212 (s), 1060 (s), 838 (s), 779 (m), 697 (m) cm^{-1} .

EA ($C_{25}H_{39}O_6NSi \cdot H_2O$): ber. C 60.60, H 8.28, N 2.82; gef. C 60.89, H 7.95, N 3.17.

MS (EI): m/z (%) = 462 ($M^+ - CH_3$, 20), 420 (56), 290 (76), 246 (100), 91 (100).

HRMS ($C_{24}H_{36}O_6NSi$): ber. 462.2311, gef. 462.2315.

$[\alpha]_D^{20} = +14.3^\circ$ $c = 1.55$ in Chloroform

(3a*S*,7*S*,8a*R*,8b*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-2,2-dimethyl-octahydro-1,3-dioxa-5a-aza-*as*-indacen 116

115 (30 mg, 0.063 mmol) wurde in abs. MeOH (5 mL) gelöst, mit einer Spatelspitze Pd/C versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) über Nacht bei RT gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhielt 19 mg (93 %) (3a*S*,7*S*,8a*R*,8b*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-2,2-dimethyl-octahydro-1,3-dioxa-5a-aza-*as*-indacen **116**

als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) CDCl₃ RT: δ [ppm] = 4.38 (ddd, *J* = 12/4/2 Hz, 1H, H-7); 4.24 (ddd, *J* = 5.5/4/2 Hz, 1H, H-3a); 3.75 (dd, *J* = 8/4 Hz, 1H, H-8b); 3.30 (dd, *J* = 8/6 Hz, 1H, H-6a); 2.76 (dd, *J* = 12/6 Hz, 1H, H-5a); 2.28 (m, 2H, H-6b/H-8a); 2.14 (m, 2H, H-6b/H-4a); 2.00 (m, 2H, H-8a/H-4b); 1.80 (m, 1H, H-8b); 1.50 (s, 3H, H-CH₃); 1.32 (s, 3H, H-CH₃); 0.88 (s, 9H, H-C₄H₉); 0.04 (s, 3H, Si-CH₃); 0.02 (s, 3H, Si-CH₃) (Zuordnung durch H,H-COSY).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃ 70°C: δ [ppm] = 108.5 (C_q, C-2); 79.2 (CH, C-8b); 72.4 (CH, C-3a); 71.1 (CH, C-7); 63.7 (CH, C-8a); 63.6 (CH₂, C-6); 47.4 (CH₂, C-5); 40.6 (CH₂, C-8); 28.4, 26.4 (CH₃, C-CH₃); 27.2 (CH₂, C-4); 25.9 (CH₃, C-C₄H₉); 18.1 (C_q, C-C₄H₉); -4.8 (CH₃, Si-CH₃) (Zuordnung durch C,H-COSY).

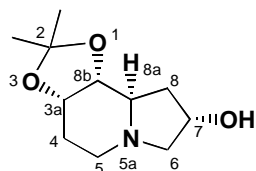
IR (ATR): ν = 2929 (s), 2857 (m), 1379 (m), 1249 (s), 1215 (s), 1109 (s), 1064 (s), 837 (s), 776 (m) cm⁻¹.

EA (C₁₇H₃₃O₃NSi): ber. C 62.38, H 10.09, N 4.28; gef. C 60.80, H 10.01, N 4.40.

MS (EI): *m/z* (%) = 327 (M⁺, 92), 312 (100), 270 (96), 212 (100), 111 (68), 82 (100).

HRMS (C₁₇H₃₃O₃NSi): ber. 327.2229 gef. 327.2229.

[α]_D²⁰ = - 78.1° *c* = 0.6 in Chloroform

(3a*S*,7*S*,8a*R*,8b*R*)-2,2-Dimethyloctahydro-1,3-dioxa-5a-aza-*as*-indacen-7-ol 117

116 (11 mg, 0.33 mmol) wurde in abs. MeOH gelöst und tropfenweise mit HF•Pyridin versetzt. Nach vollständiger Reaktion wurde mit K₂CO₃ neutralisiert, mit Wasser versetzt und mehrfach mit EtOAc (3*5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/MeOH 1/1). Man erhielt 5.7 mg (80 %) (3a*S*,7*S*,8a*R*,8b*R*)-2,2-Dimethyloctahydro-1,3-dioxa-5a-aza-*as*-indacen-7-ol **116** als farblosen, kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃ RT: δ [ppm] = 4.44 (ddd, *J* = 12/6/2 Hz, 1H, H-7); 4.25 (ddd, *J* = 5/5/2 Hz, 1H, H-3a); 3.76 (dd, *J* = 9/5 Hz, 1H, H-8b); 3.46 (dd, *J* = 9/7 Hz, 1H, H-6a); 2.78 (ddd, *J* = 11/6/2 Hz, 1H, H-5a); 2.32 (m, 2H, H-5b/H-8a); 2.14 (m, 2H, H-6b/H-4a); 2.02 (m, 2H, H-8a/H-4b); 1.82 (m, 1H, H-8b); 1.51 (s, 3H, H-CH₃); 1.35 (s, 3H, H-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃ 70°C: δ [ppm] = 108.5 (C_q, C-2); 78.8 (CH, C-8b); 72.3 (CH, C-

3a); 69.4 (CH, C-7); 63.4 (CH, C-8a); 63.3 (CH₂, C-6); 47.3 (CH₂, C-5); 40.8 (CH₂, C-8); 28.3, 26.3 (CH₃, C-CH₃); 27.1 (CH₂, C-4).

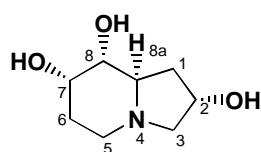
IR (ATR): ν = 3413, 3177 (m), 2984, 2930, 2830 (s), 1370 (s), 1216 (s), 1032 (s), 849 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 213 (M⁺, 20), 198 (20), 99 (100), 55 (26).

HRMS (C₁₁H₁₉O₃N): ber. 213.1364, gef. 213.1367.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 64.0° c = 0.59 in Chloroform

(2*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-Octahydroindolizin-2,7,8-triol **97**



116 (10 mg, 0.33 mmol) wurde in 80 %iger Essigsäure (2 mL) aufgenommen und die Reaktionsmischung 2 h refluxiert (tiefrote Färbung), zur Trockne eingeeengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (MeOH). Man erhielt 2.8 mg (53 %) (2*S*,7*S*,8*R*,8*aR*)-Octahydro-indolizin-2,7,8-triol **97** als farblosen, kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 4.35 (m, 1H, H-2); 3.92 (m, 1H, H-7); 3.46 (dd, J = 10/7 Hz, 1H, H-3a); 3.25 (dd, J = 10/3 Hz, 1H, H-8); 2.68 (m, 2H, H-8a/H-5a); 2.45 (ddd, J = 12/12/3 Hz, 1H, H-5b); 2.17 (dd, J = 10/5 Hz, 1H, H-3b); 1.92 (ddd, J = 12/6/2 Hz, 1H, H-6a); 1.80-1.70 (m, 3H, H-6b/1a+b) (Zuordnung durch H,H-COSY).

NOE (500 MHz, MeOD): 3.92 ppm (C⁷-H) mit 3.25 ppm (C⁸-H) 5%.

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-MeOH RT: δ [ppm] = 73.3 (CH, C-8); 67.7 (CH, C-2); 67.2 (CH, C-7); 62.3 (CH, C-8a); 60.8 (CH₂, C-3); 45.4 (CH₂, C-5); 38.8 (CH₂, C-6); 30.5 (CH₂, C-1) (Zuordnung durch C,H-COSY).

IR (ATR): ν = 3340 (s), 2926 (s), 2825 (m), 1573 (m), 1406 (m), 1045 (s), 870 (w), 728 (w) cm⁻¹.

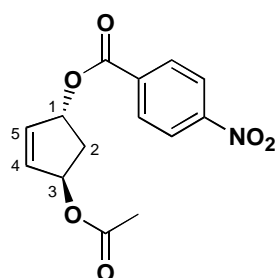
MS (EI): m/z (%) = 173 (M⁺-CH₃COOH, 40), 156 (100), 69 (80).

HRMS (C₈H₁₅O₃N): ber. 173.1051, gef. 173.1054.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = + 35.7° c = 1.35 in Chloroform

2.4. Experimenteller Teil zu Kapitel 4

p-Nitrobenzoesäure (1*R*, 3*R*)-3-acetoxy-cyclopentenyl ester 135



(1*R*,3*S*)-(+)-cis-4-Cyclopenten-1,3-diol-1-acetat **99** (700 mg, 4.9 mmol), PPh₃ (5.1 g, 19.5 mmol) und p-Nitrobenzoesäure (3.3 g, 20 mmol) wurden unter Schutzgasatmosphäre in abs. THF (25 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde Diethylazodicarboxylat (3.5 g, 20 mmol) langsam mit einer Spritze zu der Reaktionsmischung zugetropft. Nach Rühren über Nacht wurde unter Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in Et₂O (50mL) aufgenommen und 18h kräftig bei RT gerührt. Die Fällung des farblosen kristallinen Niederschlags von Triphenylphosphinoxid wurde durch Zugabe von Hexan (10 mL) vervollständigt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Hexan/Et₂O (V/V = 1/1, 50 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (PE/MTBE 10/1) gereinigt. Man erhielt 1.30 g (90 %) 4-Nitrobenzoesäure (1*R*,3*R*)-3-acetoxy-cyclopentenyl ester **135** als blaßgelben, kristallinen Feststoff. (mp 47°C)

¹H-NMR (500 MHz) CDCl₃: δ [ppm] = 8.30 (d, J = 9 Hz, 2H, H-Ar); 8.18 (d, J = 9 Hz, 2H, H-Ar); 6.24 (m, 2H, H-4,5); 6.10 (m, 1H, H-1); 5.90 (m, 1H, H-3); 2.45 (ddd, J = 15/7/4 Hz, 1H, H-2a); 2.38 (ddd, J = 15/6/4 Hz, 1H, H-2b); 2.08 (s, 3H, H-COCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 170.8 (C_q, C_{Ac}=O); 164.4 (C_q, C_{Ph}=O); 150.5 (C_q, C-ArNO₂); 136.4, 134.6 (CH, C-4, C-5); 135.3 (C_q, C-ArCO₂); 130.6 (CH, C-Ar); 123.5 (CH, C-Ar); 79.9 (CH, C-3); 78.1 (CH, C-1); 37.4 (CH₂, C-2); 21.0 (CH₃, C-Ac).

IR (ATR): ν = 3112 (w), 3081 (w), 2954 (w), 1723 (s), 1528 (s), 1274 (s), 1238 (s), 1103 (m), 1027 (m), 719 (m) cm⁻¹.

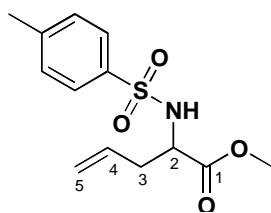
MS (EI): *m/z* (%) = 232 (M⁺-OAc, 24), 150 (100), 82 (48).

HRMS (C₁₂H₁₀O₄N): ber. 232.0609, gef. 232.0608.

EA (C₁₄H₁₃O₆N): ber. C 57.76, H 4.46, N 4.81; gef. C 57.37, H 4.72, N 5.06.

[α]_D²⁰ = + 257.0° c = 1.445 in Chloroform.

2-(Toluen-4-sulfonylamino)-pent-4-ensäure methyl ester 132



Allylglycinmethylester (2.0 g, 15.4 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (15 mL) versetzt. Nach Zugabe von p-Toluolsulfonsäurechlorid (3.0 g, 16.9 mmol, 1.1 eq.) wurde das Zweiphasensystem über Nacht kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (PE/MTBE 10/1) gereinigt. Man erhielt nach Umkristallisation aus MTBE 3.2 g (73 %) 2-(Toluen-4-sulfonylamino)-pent-4-ensäure methyl ester **132** als blaßgelben, kristallinen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 7.72 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 7.30 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 5.62 (m, 1H, H-4); 5.12 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5_{cis}); 5.08 (d, J = 17 Hz, 1H, H-5_{trans}); 4.04 (m, 1H, H-2); 3.53 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 2.48 (dd, J = 6.5/6.5 Hz, 2H, H-3); 2.44 (s, 3H, Ar-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 171.2 (C_q, C₁=O); 143.5 (C_q, C-ArSO₂); 136.7 (C_q, C-ArCH₃); 131.2 (CH, C-4); 129.4 (CH, C-Ar); 127.0 (CH, C-Ar); 119.4 (CH₂, C-5); 55.1 (CH, C-2); 52.2 (CH₃, C-OCH₃); 37.3 (CH₂, C-3); 21.3 (CH₃, ArCH₃).

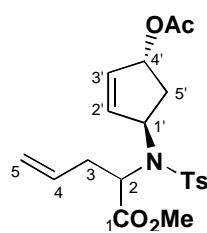
IR (ATR): ν = 3277 (w), 3080 (w), 3029 (w), 2982 (w), 2954 (w), 1741 (s), 1343 (s), 1163 (s), 1092 (m), 815 (m), 665 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 283 (M^+ , 1), 242 (60), 155 (100), 91 (84).

HRMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NS}$): ber. 283.0878, gef. 283.0877.

EA (Nosyl) ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$): ber. C 45.86, H 4.46, N 8.92; gef. C 45.62, H 4.55, N 8.92.

2-[[[(1*R*, 4*R*)-4-Acetoxy-cyclopent-2-enyl]-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-pent-4-ensäure methyl ester **136** a,b



132 (486 mg, 2.1 mmol, 1.2 eq.) wurden bei RT in abs. DMF (20 mL) gelöst und mit NaH (75 mg, 1.87 mmol, 1.1 eq., 60 %ig in Paraffinöl) versetzt. Nach 1h wurde eine Mischung aus Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.1 mmol, 5 mol%), PPh₃ (131 mg, 0.4 mmol, 20 mol%) und **135** (600 mg, 2.1 mmol) in abs. DMF (20 mL) zugetropft. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) wurden $\frac{3}{4}$ des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rest in MTBE aufgenommen und zweimal mit ges. NH₄Cl-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wurde über

MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographisch an Aluminiumoxid gereinigt (PE/MTBE 1/1). Man erhielt 496 mg (71 %) (*R,S*)-2-[[[(1*R*,4*R*)-4-Acetoxy-cyclopent-2-enyl]-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-pent-4-ensäure methyl ester **136** als farbloses Öl.

Die Umsetzung ergab ein untrennbares Diastereomerengemisch im Verhältnis 1/1. Die genaue Zuordnung der NMR-spektroskopischen Daten erfolgte im Anschluß an die Synthese der enantiomerenreinen Verbindungen.

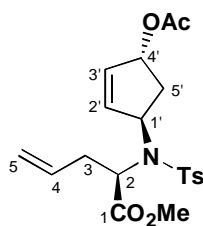
IR (ATR): ν = 3075 (w), 2953 (w), 2924 (w), 1736 (s), 1341 (m), 1241 (s), 1157 (s), 664 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 347 (M^+ - C₂H₄O, 8), 192 (22), 155 (68), 125 (100), 91 (100).

HRMS ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS}$): ber. 347.1191, gef. 347.1192.

EA ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NS}$): ber. C 58.97, H 6.14, N 3.44; gef. C 58.63, H 6.30, N 3.57.

(R)-2-(((1R, 4R)-4-Acetoxy-cyclopent-2-enyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-pent-4-ensäure methyl ester 136a

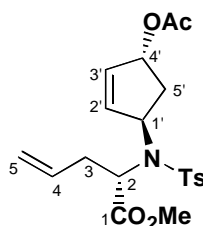


Die Umsetzung von (+)-**132** (200 mg, 0.75 mmol) mit **135** (216.5 mg, 0.63 mmol) erfolgte analog der Darstellung von **136 a,b**; (NaH (37 mg als 60%ige Dispersion in Öl, 0.93 mmol); Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mmol), PPh₃ (65.5 mg, 0.2 mmol), DMF (20 mL)). Man erhielt **136a** (198 mg, 69%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 7.68 (d, J = 9 Hz, 2H, H-Ar); 7.27 (d, J = 9 Hz, 2H, H-Ar); 5.98 (m, 2H, H-2',H-3'); 5.78 (m, 2H, H-4, H-4'); 5.13 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5_{cis}); 5.11 (d, J = 17 Hz, 1H, H-5_{trans}); 4.84 (m, 1H, H-1'); 4.22 (dd, J = 8/6 Hz, 1H, H-2); 3.64 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 2.88 (m, 1H, H-3a); 2.52 (m, 1H, H-3b); 2.42 (s, 3H, Ar-CH₃); 2.39 (m, 1H, H-5'a); 2.06 (ddd, J = 15/8/2 Hz, 1H, H-5'b); 2.01 (s, 3H, H-COCH₃) Zuordnung anhand selektiver Spin-Entkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 171.1 (C₁=O); 170.7 (C_{Ac}=O); 143.2 (C_q, C-ArSO₂); 138.3 (C_q, C-ArCH₃); 136.9 (CH, C-4); 133.7, 132.8 (CH, C-2', C-3'); 129.3, 127.4 (CH, C-Ar); 118.4 (CH₂, C-5); 78.6 (CH, C-4'); 63.1 (CH, C-2); 59.4 (CH₃, C-OCH₃); 52.2 (CH, C-1'); 37.1 (CH₂, C-3); 35.8 (CH₂, C-5'); 21.4 (CH₃, Ar-CH₃); 21.0 (CH₃, C-Ac).

(S)-2-(((1R, 4R)-4-Acetoxy-cyclopent-2-enyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-pent-4-ensäure methyl ester 136b

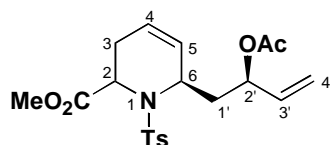


Die Umsetzung von (-)-**132** (200 mg, 0.75 mmol) mit **135** (216.5 mg, 0.63 mmol) wurde analog zur Synthese von **136 a,b** durchgeführt; (NaH (37 mg als 60%ige Dispersion in Öl, 0.93 mmol); Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mmol), PPh₃ (65.5 mg, 0.2 mmol), DMF (20 mL)). Man erhielt **136b** (209 mg, 73 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 7.29 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 6.02, 5.88 (m, 2H, H-2', H-3'); 5.70 (m, 2H, H-4, H-4'); 5.05 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5_{cis}); 5.02 (d, J = 17 Hz, 1H, H-5_{trans}); 4.98 (m, 1H, H-1'); 3.85 (dd, J = 7/7 Hz, 1H, H-2); 3.74 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 2.86 (m, 1H, H-3a); 2.48 (m, 2H, H-3b, 5'a); 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃); 2.11 (ddd, J = 16/8/3 Hz, 1H, H-5'b); 2.01 (s, 3H, H-COCH₃) Zuordnung anhand selektiver Spin-Entkopplung.

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-CHCl₃: δ [ppm] = 170.9 (C₁=O); 170.4 (C_{Ac}=O); 143.3 (C_q, C-ArSO₂); 138.3 (C_q, C-ArCH₃); 136.6 (CH, C-4); 134.1, 133.6 (CH, C-2', C-3'); 129.3, 127.3 (CH, C-Ar); 117.8 (CH₂, C-5); 78.0 (CH, C-4'); 63.1 (CH, C-2); 58.1 (CH₃, C-OCH₃); 52.2 (CH, C-1'); 35.6, 35.4 (C-5',3); 21.2 (CH₃, Ar-CH₃); 20.8 (CH₃, C-Ac).

(6R)-6-((2R)-2-Acetoxy-but-3-enyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester 137 a,b



136 a,b (360 mg, 0.88 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre (Glovebox) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und mit **[Ru]** 36 mg (0.043 mmol, 5 mol %) versetzt. Nach 78 h war die Umsetzung vollständig. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE

1/1). Man erhielt 340 mg (95 %) (6*R*)-6-((2*R*)-2-Acetoxy-but-3-enyl)-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester **137 a,b** als farblosen, kristallinen Feststoff. (mp 58°C)

Die Umsetzung ergab ein untrennbares Diastereomerengemisch im Verhältnis 1/1. Die genaue Zuordnung der NMR-spektroskopischen Daten erfolgte im Anschluß an die Synthese der enantiomerenreinen Verbindungen.

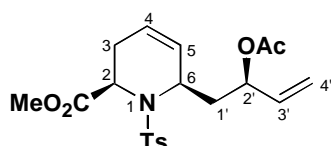
IR (ATR): ν = 3034 (w), 2951, 2925 (w), 1740 (s), 1346 (m), 1235 (s), 1161 (s), 717 (m), 659 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 407 (M^+ , 1), 294 (48), 234 (42), 192 (44), 155 (28), 138 (44), 91 (84), 80 (100).

HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NS}$): ber. 407.1402, gef. 407.1411.

EA ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NS}$): ber. C, 58.97; H, 6.14; N, 3.44; found C, 59.02; H, 6.10; N, 3.63.

(2*R*,6*R*)-6-((2*R*)-2-Acetoxy-but-3-enyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester **137a**

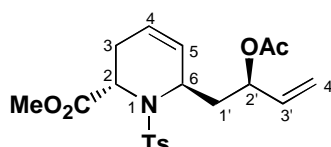


Die Umsetzung von **136a** (180 mg, 0.44 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) mit **[Ru]** (18 mg, 0.021 mmol) wurde analog zur der Umsetzung des Diastereomerengemisches **137 a,b** durchgeführt (siehe oben). Man erhielt **137a** als farblosen, kristallinen Feststoff (173 mg, 96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 7.69 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 7.28 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 5.80 (ddd, J = 17/10/6 Hz, 1H, H-3'); 5.65 (m, 1H, H-4); 5.60 (m, 1H, H-5); 5.40 (m, 1H, H-2'); 5.30 (d, J = 17 Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.22 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4'_{cis}); 4.72 (d, J = 7 Hz, 1H, H-2); 4.41 (m, 1H, H-6); 3.70 (s, 3H, H- CO_2CH_3); 2.48 (dd, J = 17/6 Hz, 1H, H-3a); 2.42 (s, 3H, Ar- CH_3); 2.08 (s, 3H, H- COCH_3); 1.85 (m, 3H, H-3b,1').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 171.3 (C=O); 169.9 ($\text{C}_{\text{Ac}}=\text{O}$); 143.5 (C_q , C-Ar SO_2); 136.7 (C_q , C-Ar CH_3); 136.0 (CH, C-3'); 129.5, 126.9 (CH, C-Ar); 126.2 (CH, C-5); 122.8 (CH, C-4); 116.9 (CH_2 , C-4'); 71.8 (CH, C-2'); 52.4 (CH_3 , C- OCH_3); 51.3 (CH, C-6); 49.8 (CH, C-2); 39.5 (CH_2 , C-1'); 26.7 (CH_3 , C-Ac); 22.9 (CH_2 , C-3); 21.3 (CH_3 , Ar- CH_3).

(2*S*,6*R*)-6-((*R*)-2-Acetoxy-but-3-enyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester **137b**

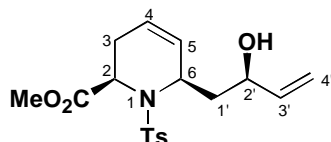


Die Umsetzung von **136b** (180 mg, 0.44 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) mit **[Ru]** (18 mg, 0.021 mmol) wurde analog zur der Umsetzung des Diastereomerengemisches **136 a,b** durchgeführt (siehe oben). Man erhielt **137b** als farblosen, kristallinen Feststoff (166 mg, 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 7.26 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 5.75 (ddd, J = 17/11/6 Hz, 1H, H-3'); 5.70 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4); 5.65 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5); 5.22 (d, J = 17 Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.18 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4'_{cis}); 5.12 (m, 1H, H-2'); 4.37 (m, 1H, H-6); 4.10 (dd, J = 10/5 Hz, 1H, H-2); 3.80 (s, 3H, H- CO_2CH_3); 2.58 (ddd, J = 18/10/2 Hz, 1H, H-3a); 2.43 (s, 3H, Ar- CH_3); 2.24 (ddd, J = 18/5/5 Hz, 1H, H-3b); 1.98 (s, 3H, H- COCH_3); 1.90 (m, 2H, H-1').

^{13}C -NMR (100.6 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 170.5 (C=O); 169.7 ($\text{C}_{\text{Ac}}=\text{O}$); 143.8 (C_q , C-ArSO₂); 137.4 (C_q , C-ArCH₃); 136.0 (CH, C-3'); 129.4 (CH, C-Ar), 128.3 (CH, C-5); 127.7 (CH, C-Ar); 124.9 (CH, C-4); 117.0 (CH₂, C-4'); 71.5 (CH, C-2'); 54.1 (CH, C-2); 53.0 (CH, C-6); 52.4 (CH₃, C-OCH₃); 38.8 (CH₂, C-1'); 26.1 (CH₂, C-3); 21.5 (CH₃, C-Ac); 21.0 (CH₃, Ar-CH₃).

(2*R*,6*R*)-6-((2*R*)-2-Hydroxy-but-3-enyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester 138



137 a,b (40 mg, 0.1 mmol) wurde in abs. MeOH (3 mL) gelöst und mit NaOMe (2 mg, 0.037 mmol) versetzt. Nach 18 h wurde die Reaktionsmischung in ges. NaCl-Lsg. (5 mL) aufgenommen und mehrfach mit CH₂Cl₂ (3*10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und

im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (PE/MTBE 1/1) gereinigt. Man erhielt 18 mg (51%) (2*R*,6*R*)-6-((2*R*)-2-Hydroxy-but-3-enyl)-1-(toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester **138** als farbloses Öl.

^1H -NMR (400 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 7.69 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 7.28 (d, J = 8 Hz, 2H, H-Ar); 5.88 (ddd, J = 17/11/6 Hz, 1H, H-3'); 5.59 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4); 5.50 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5); 5.34 (d, J = 17 Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.12 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4'_{cis}); 4.75 (d, J = 7 Hz, 1H, H-2); 4.62 (m, 1H, H-2'); 4.53 (m, 1H, H-6); 3.72 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 2.48 (dd, J = 18/6 Hz, 1H, H-3a); 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃); 1.76 (ddd, J = 18/8/2 Hz, 1H, H-3b); 1.52 (m, 2H, H-1') (Zuordnung anhand selektiver Spin-Entkopplung).

^{13}C -NMR (67.5 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 171.4 (C=O); 144.1 (C_q , C-ArSO₂); 140.0 (CH, C-3'); 136.5 (C_q , C-ArCH₃); 129.4, 126.9 (CH, C-Ar); 126.7 (CH, C-5); 122.7 (CH, C-4); 114.3 (CH, C-4'); 67.8 (CH, C-2'); 52.8 (CH₃, C-OCH₃); 51.6 (CH, C-6); 50.7 (CH, C-2); 42.1 (CH₂, C-1'); 22.3 (CH₂, C-3); 21.6 (CH₃, Ar-CH₃) (Zuordnung durch C,H-COSY).

IR (ATR): ν = 3532 (w), 3036 (w), 2954, 2926 (w), 1741 (s), 1332 (m), 1162 (s), 659 (m) cm^{-1} .

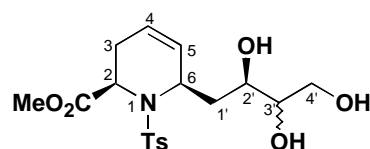
MS (EI): m/z (%) = 306 (M^+ - C₂H₃O₂, 4), 294 (84), 155 (36), 138 (100), 91 (60), 80 (82).

HRMS (C₁₆H₂₀O₃NS): ber. 306.1163, gef. 306.1166.

EA (C₁₈H₂₃O₅NS*H₂O): ber. C 56.40, H 6.53, N 3.65; gef. C 56.51, H 6.23, N 3.82.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 27.3° c = 0.30 in Chloroform

(2*R*,6*R*)-1-(Toluen-4-sulfonyl)-6-((2*R*)-2,3,4-trihydroxybutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester 146



138 (220 mg, 0.6 mmol) wurde in Aceton/Wasser (V/V = 5/1, 6 mL) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Ca. 5 min nach der Zugabe von OsO₄ (7 mg, 0.03 mmol, 5 mol%) wurde zu der braunen Lösung *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (82 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe

von ges. NaCl-Lsg. (10 mL) wurde mehrfach mit EtOAc (3*10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 200 mg (83 % bei 95 % Umsatz) (2*R*,6*R*)-1-(Toluen-4-sulfonyl)-6-((*R*)-2,3,4-trihydroxybutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester **146** mit 80 % de als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-MeOH: (Diastereomere 9/1) δ [ppm] = 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar); 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar); 5.56 (m, 2H, H-4, H-5); 4.82 (d, J = 7 Hz, 1H, H-2); 4.50 (m, 1H, H-6); 3.95 (ddd, J = 10/6/2 Hz, 1H, H-2'); 3.75 (dd, J = 11/3 Hz, 1H, H-4'a); 3.72 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 3.56 (dd, J = 11/6 Hz, 1H, H-4'b); 3.44 (m, 1H, H-3'); 2.41 (s, 3H, Ar-CH₃); 2.38 (dd, J = 18/6 Hz, 1H, H-3a); 1.82 (ddd, J = 15/10/2 Hz, 1H, H-1'a); 1.76 (m, 1H, H-3b); 1.44 (ddd, J = 15/10/4 Hz, 1H, H-1'b).

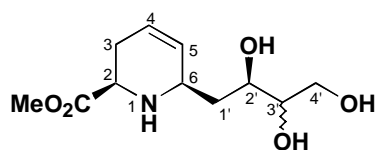
¹³C-NMR (67.5 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 173.1 (C=O); 145.4 (C_q, C-ArSO₂); 138.2 (C_q, C-ArCH₃); 130.9, 128.3 (CH, C-Ar); 128.5 (CH, C-5); 123.4 (CH, C-4); 76.4 (CH, C-3'); 70.4 (CH, C-2'); 64.7 (CH, C-4'); 53.2 (CH₃, C-OCH₃); 52.9 (CH, C-6); 52.2 (CH, C-2); 39.9 (CH₂, C-1'); 23.6 (CH₂, C-3); 21.5 (CH₃, Ar-CH₃).

IR (ATR): ν = 3518, 3460 (m), 3038 (w), 2952 (w), 1739 (s), 1331 (m), 1160 (s), 660 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 400 (M⁺ + H, 8), 294 (20), 155 (84), 138 (36), 91 (88), 80 (100).

HRMS (C₁₈H₂₆O₇NS): ber. 400.1429, gef. 400.1435.

(2*R*,6*R*)-6-((2*R*)-2,3,4-Trihydroxybutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester **147**



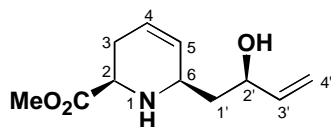
146 (195 mg, 0.49 mmol) wurden in abs. THF (6 mL) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Separat wurde eine 0.66 molare Na-Naphthalidlösung in abs. DME hergestellt. Diese wurde in Form einer Titration bis zur vollständigen Umsetzung zur Eduktlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg.

(10 mL) gequench, auf Raumtemperatur erwärmt, mit 1 molarer Salzsäure auf pH 2 eingestellt und dann zur Abtrennung des Naphthalins mehrfach mit MTBE (3*10 mL) extrahiert. Die wässrige Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedunstet und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH 5/1) gereinigt. Man erhielt 51 mg (43 %) (2*R*,6*R*)-6-((2*R*)-2,3,4-Trihydroxybutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester **147** als farblosen kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 5.82 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4); 5.64 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5); 3.76 (m, 2H, H-2,2'); 3.72 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 3.68 (dd, J = 11/4 Hz, 1H, H-4'a); 3.58 (m, 1H, H-6); 3.34 (dd, J = 11/6 Hz, 1H, H-4'b); 3.44 (m, 1H, H-3'); 2.32 (m, 1H, H-3a); 2.18 (m, 1H, H-3b); 1.80 (ddd, J = 15/8/3 Hz, 1H, H-1'a); 1.68 (ddd, J = 15/10/4 Hz, 1H, H-1'b).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 173.1 (C=O); 130.1 (CH, C-5); 124.2 (CH, C-4); 74.8 (CH, C-3'); 69.3 (CH, C-2'); 63.2 (CH, C-4'); 55.0 (CH₃, C-OCH₃); 51.8 (CH, C-6); 51.1 (CH, C-2); 37.6 (CH₂, C-1'); 27.9 (CH₂, C-3).

IR (ATR): ν = 3321 (s), 2950, 2925 (m), 1737 (s), 1220 (m), 1069 (m) cm⁻¹.

(2*R*,6*R*)-6-((*R*)-2-Hydroxy-but-3-enyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester 139

138 (700 mg, 1.60 mmol) wurden in DMF (20 mL) gelöst und mit K_2CO_3 (440 mg, 3.20 mmol, 2eq.) und Thiophenol (200 mg, 1.82 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde zur Vervollständigung der Reaktion 2 h auf 40°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in MTBE (50 mL) aufgenommen und zweimal mit 1 molarer Salzsäure (20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit MTBE (15 mL) gewaschen und nach Neutralisation zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in MeOH (20 mL) aufgeschlämmt, mit 2 mL Trimethylsilylchlorid versetzt und über Nacht gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH 8/1) gereinigt. Man erhielt 320 mg (95 %) (2*R*,6*R*)-6-((*R*)-2-Hydroxy-but-3-enyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carbonsäure methyl ester **139** als farblosen, kristallinen Feststoff.

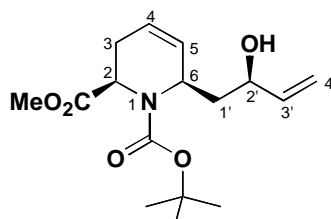
1H -NMR (400 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 5.88 (dd, J = 17/11/6 Hz, 1H, H-3'); 5.82 (ddd, J = 10/3/3 Hz, 1H, H-4); 5.62 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5); 5.23 (d, J = 17 Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.05 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4'_{cis}); 4.27 (m, 1H, H-2'); 3.74 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 3.69 (m, 1H, H-6); 3.58 (dd, J = 11/4 Hz, 1H, H-2); 2.34 (d, J = 18 Hz, 1H, H-3a); 2.20 (m, 1H, H-3b); 1.66 (m, 2H, H-1')

^{13}C -NMR (67.5 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 139.8 (CH, C-3'); 128.3 (CH, C-5), 123.0 (CH, C-4); 111.9 (CH₂, C-4'); 68.2 (CH, C-2'); 53.7 (CH₃, C-OCH₃); 50.6, 50.0 (CH, C-2/C-6); 39.9 (CH₂, C-3); 26.4 (CH₂, C-1')

IR (ATR): ν = 3316 (m), 2951, 2928 (m), 1740 (s), 1436 (m), 1219 (s), 997 (m), 921 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 211 (M⁺, 4), 152 (52), 140 (72), 80 (100).

HRMS (C₁₁H₁₇O₃N): ber. 211.1208, gef. 211.1209.

(2*R*,6*R*)-6-((*R*)-2-Hydroxy-but-3-enyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1,2-dicarbonsäure 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester 140

139 (300 mg, 1.42 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst, mit Di-*tert*-butyldicarbonat (372 mg, 1.7 mmol, 1.2 eq.) und Diisopropylethylamin (920 mg, 7.1 mmol, 5.0 eq.) versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt. Die organische Phase wurde zweifach mit ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (MTBE) gereinigt. Man erhielt 423 mg (95 %) (2*R*,6*R*)-6-((*R*)-2-Hydroxy-but-3-enyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1,2-dicarbonsäure 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester **140** als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz) d-CHCl₃ 70 °C: δ [ppm] = 5.88 (dd, J = 17/11/5 Hz, 1H, H-3'); 5.79 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4); 5.71 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5); 5.28 (d, J = 17 Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.06 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4'_{cis}); 4.93 (br s, 1H, H-2); 4.61 (br s, 1H, H-6); 4.26 (m, 1H, H-2'); 3.67 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 2.61 (d, J = 18 Hz, 1H, H-3a); 2.38 (d, J = 18 Hz, 1H, H-3b); 1.66 (m, 1H, H-1'a); 1.56 (dd, J = 10/5 Hz, 1H, H-1'b); 1.48 (s, 9H, H-C₄H₉).

^{13}C -NMR (100.6 MHz) d-CHCl_3 : δ [ppm] = 172.5 (C=O); 156.3 ($\text{C}_{\text{Boc}}=\text{O}$); 140.2 (CH, C-3'); 128.7 (CH, C-5), 122.4 (CH, C-4); 113.8 (CH_2 , C-4'); 81.8 (C_q , C-C $_4\text{H}_9$); 68.0 (CH, C-2'); 52.3 (CH_3 , C-OCH $_3$); 51.3 (CH, C-2); 48.4 (CH, C-6); 42.5 (CH_2 , C-1'); 28.4 (CH_3 , C-C $_4\text{H}_9$); 24.8 (CH_2 , C-3).

IR (ATR): = ν 3447 (m), 2978,2953 (m), 1745 (s), 1678 (s), 1409 (s), 1366 (m); 1205 (m), 1170 (s), 1034 (m) cm^{-1} .

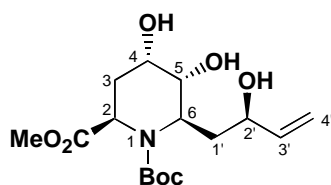
EA ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$): ber. C 61.76, H 8.03, N 4.50; gef. C 60.73, H 7.83, N 4.54.

MS (EI): m/z (%) = 255 (M^+ - C_4H_8 , 1), 240 (16), 152 (12), 140 (100), 80 (62), 57 (58).

HRMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$): ber. 255.1106, gef. 255.1109.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.0^\circ$ $c = 0.66$ in Chloroform

(2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Dihydroxy-6-((*R*)-2-hydroxy-but-3-enyl)-piperidin-1,2-dicarbonsäure 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester **141**



140 (100 mg, 0.32 mmol) wurde in Aceton/Wasser (V/V = 2/1, 3 mL) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Ca. 5 min nach der Zugabe von OsO_4 (8 mg, 0.032 mmol) wurde zu der braunen Lösung *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (43 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe ges. NaCl-Lsg. wurde mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 60 mg (67 % bei 81 % Umsatz) diastereomerenreinen (2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Dihydroxy-6-((*R*)-2-hydroxy-but-3-enyl)-piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester **141** als farbloses Öl.

^1H -NMR (400 MHz) d-MeOH 60 °C: δ [ppm] = 5.85 (ddd, $J = 17/11/6$ Hz, 1H, H-3'); 5.23 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-4'_{trans}); 5.05 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H-4'_{cis}); 4.96 (dd, $J = 6/4$ Hz, 1H, H-2); 4.44 (ddd, $J = 9/6/2$ Hz, 1H, H-4); 4.18 (m, 1H, H-2'); 3.84 (ddd, $J = 10/6/2$ Hz, 1H, H-5); 3.80 (m, 1H, H-6); 3.68 (s, 3H, H-CO $_2\text{CH}_3$); 2.12 (m, 2H, H-3); 1.66 (ddd, $J = 14/10/4$ Hz, 1H, H-1'a); 1.48 (s, 9H, H-C $_4\text{H}_9$); 1.40 (m, 1H, H-1'b).

^{13}C -NMR (100.6 MHz) d-MeOH : δ [ppm] = 173.6 (C=O); 157.5 ($\text{C}_{\text{Boc}}=\text{O}$); 141.0 (CH, C-3'); 114.0 (CH_2 , C-4'), 81.5 (C_q , C-C $_4\text{H}_9$); 71.0 (CH, C-5); 69.5 (CH, C-2'); 64.0 (CH, C-4); 56.2 (CH, C-2); 53.6 (CH, C-6); 52.2 (CH_3 , C-OCH $_3$); 39.1 (CH_2 , C-1'); 27.8 (CH_3 , C-C $_4\text{H}_9$); 26.8 (CH_2 , C-3).

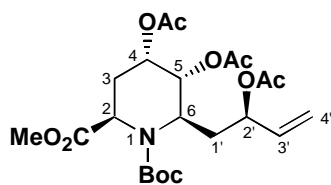
IR (ATR): = ν 3407 (m), 2976,2952, 2929 (m), 1741 (s), 1668 (s), 1406 (s), 1366 (s); 1203 (m), 1166 (s), 1085 (m), 1020 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 289 (M^+ - C_4H_8 , 1), 186 (84), 174 (52), 168 (24), 150 (16), 57 (100).

HRMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}$): ber. 289.1161, gef. 289.1167.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.5^\circ$ $c = 1.26$ in Methanol

(2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Diacetoxy-6-((*R*)-2-acetoxy-but-3-enyl)-piperidin-1,2-dicarbonsäure 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester **142**



141 (60 mg, 0.17 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und mit Essigsäureanhydrid (100 mg, 1 mmol, 6 eq.), Triethylamin (200 mg, 2 mmol, 12 eq.) und Dimethylaminopyridin (10 mg, 0.1 mmol) versetzt. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung zur Trockne eingengt, in MTBE aufgenommen und mit ges. NH_4Cl -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (PE/MTBE 1/1) gereinigt. Man erhielt 81 mg (98 %) (2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Diacetoxy-6-((*R*)-2-acetoxy-but-3-enyl)-piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester **142** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-CHCl_3 70 °C: δ [ppm] = 5.80 (ddd, $J = 17/11/6$ Hz, 1H, H-3'); 5.32-5.10 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-2', H-4'); 4.50 (m, 1H, H-6); 3.74 (s, 3H, H- CO_2CH_3); 2.30 (dd, $J = 12/4$ Hz, 1H, H-3a); 2.20 (ddd, $J = 12/12/7$ Hz, 1H, H-3b); 2.05 (s, 6H, H-Ac); 2.00 (s, 3H, H-Ac); 1.86 (m, 2H, H-1'); 1.47 (s, 9H, H- C_4H_9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz) d-MeOH : δ [ppm] = 172.4 (C=O); 170.2, 170.0, 169.9 ($\text{C}_{\text{Ac}}=\text{O}$); 155.5 ($\text{C}_{\text{Boc}}=\text{O}$); 135.7 (CH, C-3'); 117.4 (CH_2 , C-4'), 81.4 (C_q , C- C_4H_9); 72.2 (CH, C-2'); 69.5 (CH, C-5); 65.0 (CH, C-4); 53.9 (CH, C-2); 52.6 (CH_3 , C- OCH_3); 51.4 (CH, C-6); 35.2 (CH_2 , C-1'); 28.2 (CH_3 , C- C_4H_9); 24.6 (CH_2 , C-3); 21.3, 20.9 (CH_3 , C-Ac).

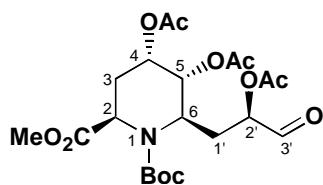
IR (ATR): $\nu = 2954, 2925$ (m), 1742 (s), 1697 (s), 1368 (m), 1231 (s), 1215 (s), 1025 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 412 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, 4), 312 (24), 252 (100), 192 (52), 132 (38); 57 (90).

HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{N}$): ber. 412.1971, gef. 412.1977.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.9^\circ$ $c = 0.91$ in Chloroform

(2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Diacetoxy-6-((*R*)-2-acetoxy-3-oxo-propyl)-piperidin-1,2-dicarbonsäure 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester **143**



142 (18 mg, 0.038 mmol) wurde in Aceton/Phosphatpuffer pH 7 ($V/V = 3/1$ 2 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit OsO_4 (1 mg, 0.004 mmol) versetzt. 10 min später wurde NaIO_4 (40 mg, 0.19 mmol, 5.0 eq.) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde ges. NaCl -Lsg (5 mL) zugegeben und mehrfach mit MTBE (3*5mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/MTBE 1/1). Man erhielt 14.6 mg (81 %) (2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Diacetoxy-6-((*R*)-2-acetoxy-3-oxo-propyl)-piperidin-1,2-dicarbonsäure 1-*tert*-butyl ester 2-methyl ester **143** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) d-CHCl_3 70 °C: δ [ppm] = 9.50 (s, 1H, H-3'); 5.12 (m, 4H, H-2, H-4, H-5, H-2'); 4.60 (brs, 1H, H-6); 3.77 (s, 3H, H- CO_2CH_3); 2.34 (dd, $J = 13/4$ Hz, 1H, H-3a); 2.26 (dd, $J = 13/7$ Hz, 1H, H-3b); 2.20 (s, 3H, H-Ac); 2.12 (dd, $J = 15/10$ Hz, 1H, H-1'a); 2.07 (s, 3H, H-Ac); 2.00 (s, 3H, H-Ac); 1.78 (ddd, $J = 15/11/5$ Hz, 1H, H-1'b); 1.46 (s, 9H, H- C_4H_9).

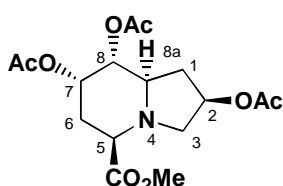
^{13}C -NMR (100.6 MHz) d- CHCl_3 : δ [ppm] = 197.0 (CH, C-3'); 172.3 (C=O); 169.9 ($\text{C}_{\text{Ac}}=\text{O}$); 81.6 (C_q , C-C $_4\text{H}_9$); 75.5 (CH, C-2'); 69.5 (CH, C-5); 65.1 (CH, C-4); 53.0 (CH, C-2); 52.6 (CH_3 , C-OCH $_3$); 52.0 (CH, C-6); 29.6 (CH_2 , C-1'); 28.1 (CH_3 , C-C $_4\text{H}_9$); 24.5 (CH_2 , C-3); 20.8 (CH_3 , C-Ac).

IR (ATR): ν = 2976, 2935 (m), 1744 (s), 1699 (s), 1369 (m); 1244 (s), 1219 (s), 1047 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 353 (M^+ - $2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, 16), 201 (100), 133 (42), 113 (42), 89 (80), 81 (68), 59 (40).

HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}$): ber. 353.1474, gef. 353.1477.

(2R,5R,7S,8R,8aR)-2,7,8-Triacetoxy-octahydroindolizin-5-carbonsäure methyl ester 144



143 (10 mg, 0.021 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und mit 0.1 mL Trifluoressigsäure versetzt. Nach vollständiger Abspaltung der tert.-Butoxycarbonylschutzgruppe (DC-Kontrolle) wurde abs. MeOH (1 mL) zugegeben, durch vorsichtige Zugabe von K_2CO_3 neutralisiert, mit NaCNBH_3 versetzt und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit Trifluoressigsäure angesäuert, 2h gerührt und mit K_2CO_3 neutralisiert. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt, dabei auf Kieselgel aufgezogen und chromatographisch an Kieselgel getrennt (MTBE). Man erhielt 6.5 mg (87 %) (2R,5R,7S,8R,8aR)-2,7,8-Triacetoxy-octahydroindolizin-5-carbonsäure methyl ester **144** als farbloses Öl.

^1H -NMR (400 MHz) d- CHCl_3 : δ [ppm] = 5.45 (m, 1H, H-7); 5.12 (m, 1H, H-2); 4.86 (dd, J = 10/3 Hz, 1H, H-8); 3.74 (s, 3H, H- CO_2CH_3); 3.34 (d, J = 11 Hz, 1H, H-3a); 3.16 (dd, J = 11/4 Hz, 1H, H-5); 2.60 (ddd, J = 10/10/6 Hz, 1H, H-8a); 2.48 (m, 2H, H-1a,3b); 2.12 (m, 2H, H-6); 2.12, 2.07, 2.02 (3s, 9H, H-Ac); 1.67 (ddd, J = 16/10/6 Hz, 1H, H-1b) (Zuordnung durch H,H-COSY).

NOE (500 MHz, CDCl_3): 5.45 ppm ($\text{C}^7\text{-H}$) mit 4.86 ppm ($\text{C}^8\text{-H}$) 4%; 3.16 ppm ($\text{C}^5\text{-H}$) mit 2.60 ppm ($\text{C}^{8a}\text{-H}$) 3%; kein NOE zwischen ($\text{C}^8\text{-H}$) and ($\text{C}^{8a}\text{-H}$).

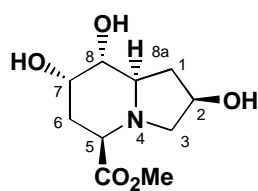
^{13}C -NMR (100.6 MHz) d- CHCl_3 : δ [ppm] = 73.4 (CH, C-8); 71.4 (CH, C-2); 67.2 (CH, C-7); 60.3 (CH, C-5); 59.6 (CH, C-8a); 58.7 (CH_2 , C-3); 52.4 (CH_3 , C-OCH $_3$); 36.1 (CH_2 , C-6); 33.4 (CH_2 , C-1); 21.1, 21.0, 20.8 (CH_3 , C-Ac) (Zuordnung durch C,H-COSY).

IR (ATR): ν = 2926, 2853 (m), 1740 (s), 1242 (s), 1221(s), 1053 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 358 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 1), 297 (20), 238 (100), 178 (80), 118 (72).

HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}$): ber. 358.1501, gef. 358.1523.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.6^\circ$ c = 1.20 in Methanol.

(2*R*,5*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-2,7,8-Trihydroxyoctahydroindolizin-5-carbonsäuremethyl ester 145

144 (20 mg, 0.06 mmol) wurde in MeOH (1 mL) gelöst und mit KCN (6 mg, 0.09 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, mit Trifluoressigsäure angesäuert, im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (MeOH) gereinigt. Man erhielt 8 mg (64 %) (2*R*,5*R*,7*S*,8*R*,8*aR*)-2,7,8-Trihydroxyoctahydroindolizin-5-carbonsäuremethyl ester **145** als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 4.26 (m, 1H, H-7); 3.96 (m, 1H, H-2); 3.70 (s, 3H, H-CO₂CH₃); 3.44 (dd, J = 10/3 Hz, 1H, H-3a); 3.19 (d, J = 7 Hz, 1H, H-8); 3.14 (dd, J = 12/3 Hz, 1H, H-8a); 3.10 (d, J = 10 Hz, 1H, H-5); 2.43 (m, 2H, H-6a, H-3b); 2.28 (dd, J = 10/6 Hz, 1H, H-6b); 2.04 (ddd, J = 14/3/3 Hz, 1H, H-1a); 1.82 (ddd, J = 14/12/3 Hz, 1H, H-1b).

¹³C-NMR (100.6 MHz) d-MeOH: δ [ppm] = 175.2 (C=O); 74.6 (CH, C-8); 69.6 (CH, C-2); 68.7 (CH, C-7); 62.7 (CH, C-5); 62.6 (CH₂, C-3); 61.1 (CH, C-8a); 52.5 (CH₃, C-OCH₃); 39.9 (CH₂, C-6); 36.8 (CH₂, C-1).

IR (ATR): ν = 3316 (s), 2956, 2924, 2853 (m), 1679 (s), 1206(s), 1173 (s) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (%) = 214 (M⁺-OH, 4), 172 (100), 154 (40), 112 (30).

HRMS (C₁₀H₁₆O₈N): ber. 214.1079, gef. 214.1080.

III Abkürzungen

Ac	Acetat
ADDP	Azodicarbonsäuredipiperidid
Ar	Aromat
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CM	Kreuzmetathese
COSY	korreliertes zweidimensionales Kernresonanzspektrum
Cy	Cyclohexyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Ethoxyethyl
EA	Elementaranalyse
eq.	Äquivalent
FAB	Fast Atom Bombardment
gef.	gefunden
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HRMS	hochaufgelöstes MS
Hz	Hertz
IR	Infrarot(-spektrum)
J	Kopplungskonstante
Lsg.	Lösung
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
MHZ	Megahertz
MS	Massenspektrum
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
NMR	Nuclear Magnetic Resonance-Spektrum
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Ns	<i>o</i> -Nitrobenzensulfonyl
PE	Petrolether
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonsäure
RCM	Ring closing metathesis
ROMP	Ring opening metathesis polymerisation
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
Tr	Tityl (Triphenylmethyl)
Ts	Tosyl

IV Literatur

- ¹ Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. Herausgeber Tschesche H. *Prinzipien der Biochemie* Spektrum Akademischer Verlag **1994**, 2. Auflage S. 345 ff
- ² Sinnot, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171.
- ³ Wong, C. H.; Halcomb, R. L.; Ichikawa, Y.; Kajimoto, T. *Angew. Chem.* **1995**, 107, 453.
- ⁴ Paulsen, H. in *"Iminosugars as Glucosidaseinhibitors"* Stütz, A. E., Ed., Wiley-VCH, Weinheim **1998**, 1.
- ⁵ (a) Rosenberg, A. *"Biology of Sialic Acids"* Plenum, New York, **1995**. (b) Zhou, Q.; Hakomori, S.; Kitamura, K.; Igarashi, Y. *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 1959.
- ⁶ Schröder, P. N.; Giannis, A. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1471.
- ⁷ Elbein, A. D.; Molyneux, R. J. in *"Iminosugars as Glucosidaseinhibitors"* Stütz, A. E., Ed., Wiley-VCH, Weinheim **1998**, 216-251.
- ⁸ *"Iminosugars as Glucosidaseinhibitors"* Stütz, A. E., Ed., Wiley-VCH, Weinheim **1998**.
- ⁹ Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 794. Und hierin zitierte Literatur.
- ¹⁰ Sinnot, M. L. *"Enzyme mechanisms"* Page, M. I.; Williams, A., Ed., The Royal Society of Chemistry, London, **1987**, 296.
- ¹¹ Legler, G. *Naturwissenschaften*, **1993**, 80, 397.
- ¹² Koshland, D. E. *Biol. Rev.* **1953**, 28, 416.
- ¹³ (a) Vernon, C. A. *Proc. R. Soc. London B* **1967**, 167, 389. (b) Phillips, D. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, 57, 484.
- ¹⁴ Stütz, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1926.
- ¹⁵ Jencks, P. W. *"Catalysis in Chemistry and Enzymology"* McGraw-Hill, New York, **1969**.
- ¹⁶ Schlesselmann, P.; Fritz, H.; Lehmann, J.; Uchiyama, T.; Brewer, C. F.; Hehre, E. J. *J. Biochemistry* **1980**, 19, 3557.
- ¹⁷ Legler, G. *Biochim. Biophys. Acta* **1978**, 94, 524.
- ¹⁸ Eine umfangreiche Erfassung des Themas findet man in den Übersichtsartikeln: Zitate 4, 5, 7 und in Sears, P.; Wong, H. C. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2446.
- ¹⁹ Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 319.
- ²⁰ Jülich, E.; Legler, G.; Sinnot, M. L. *Enzyme* **1985**, 34, 75.
- ²¹ Tong, M. K.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 312.
- ²² (a) Withers, S. G.; Rupitz, K.; Street, J. P. *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 7929. (b) Street, J. P.; Kempton, J. B.; Withers, S. G. *Biochemistry* **1992**, 31, 9970. (c) McCarter, J. D.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 241.
- ²³ (a) Fleet, G. W. J.; Winchester, B. *Glycobiology* **1992**, 2, 199. (b) Fellows, L. E. *Chem. Brit* **1987**, 842.
- ²⁴ Lai, H.-Y.; Axelrod, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1973**, 54, 463.
- ²⁵ (a) Pauling, L. *Chem. Eng. News* **1946**, 24, 1375. (b) Wolfenden, R. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 10. (c) Kajimoto, T.; Liu, K. K. C.; Pederson, R. L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Porco, J. A.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6191. (d) Ganem, B.; Papandreou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8984.
- ²⁶ Johnson, L. N.; Phillips, D. C. *Nature* **1965**, 206, 761.
- ²⁷ (a) Ishida, H.; Kumagai, K.; Tsuruoka, T.; Yumoto, H. *J. Antibiotics, Ser. A* **1967**, 20, 60. (b) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, 23, 2125. (c) Niwa, T.; Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Koaze, Y.; Niida, T. *Agric. Biol. Chem.* **1970**, 34, 966.
- ²⁸ (a) Miyaka, Y.; Ebata, M. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 153. (b) Niwa, T.; Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Kodama, Y.; Niida, T.; Goi, H.; Itoh, J.; Yamada, Y.; Nobe, M. *J. Antibiotics* **1984**, 37, 1579. (c) Kappes, E.; Legler, G. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, 8, 371.
- ²⁹ (a) Muroa, S.; Miyata, S. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 219. (b) Daigo, K.; Inamori, Y.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2243.

- ³⁰ (a) Paulsen, H.; Hayauchi, Y.; Sinnwell, V. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2601. (b) Legler, G.; Pohl, S. *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, 119. (c) Bernotas, R. C.; Pezzone, M. A.; Ganem, B. *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 305.
- ³¹ Legler, G.; Jülich, E. *Carbohydr. Res.* **1984**, *28*, 61.
- ³² Fleet, G. W. J.; Shaw, A. N.; Evans, S. V.; Fellows, L. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 841.
- ³³ Koyama, M.; Aijima, T.; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 1467.
- ³⁴ (a) Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1858; *Angew. Chem. Int. Engl. Ed.* **1994**, *37*, 1778. (b) Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13449. (c) Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Biochemistry* **1996**, *35*, 2788.
- ³⁵ Igarashi, Y.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4585.
- ³⁶ Igarashi, Y.; Ichikawa, Y.; Ichikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2707.
- ³⁷ (a) Varas-Moris, F.; Qian, X. H.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7647. (b) Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depeyay, J. C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M. *J. Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519.
- ³⁸ Molineux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198.
- ³⁹ Saul, R.; Chambers, J. P.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *221*, 593.
- ⁴⁰ (a) Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4045. (b) Oishi, T.; Iwakuma, T.; Hirama, M.; Ito, S. *Synlett*, **1995**, 404. (c) Blanco, M. J.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4748. (d) Leeper, F. J.; Howard, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2335.
- ⁴¹ (a) Pearson, H. W.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5537. (b) Rassu, G.; Casiraghi, G.; Spanu, P.; Ulgheri, F.; Cornia, M.; Zanardi, F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6627. (c) Herzegh, P.; Kovacs, I.; Szilagy, L.; Sztaricskai, F.; Berecibar, A.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Olesker, A.; Lukacs, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2969. (d) Gradnig, G.; Berger, A.; Grassberger, V.; Stütz, A. E.; Legler, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4889.
- ⁴² La Ferla, B.; Nicotra, F. in *"Iminosugars as Glucosidaseinhibitors"* Stütz, A. E., Ed., Wiley-VCH, Weinheim **1998**, 68.
- ⁴³ (a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. (b) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036. (c) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 371. (d) Fürstner, A. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 37.
- ⁴⁴ Warwel, S. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1992**, *40*, 314.
- ⁴⁵ Ohm, R. F. *Chemtech.* **1980**, 198.
- ⁴⁶ Dräxler, A.; Konietzny, A. *Lichtbogen* **1986**, *35*, 24.
- ⁴⁷ Epothilon A: (a) Meng, D.; Su, D. S.; Balog, A.; Bertinato, P.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J.; Zheng, Y. H.; Chou, T. C.; He, L.; Horwitz, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2733. (b) Yang, Z.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166. Fluvirucin: Xu, Z.; Johannes, C. W.; Salman, S. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10926. Manzamin A: Borer, B. C.; Deerenberg, S.; Bieräugel, H.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3191.
- ⁴⁸ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.
- ⁴⁹ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- ⁵⁰ (a) Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Hermann, W. A. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *37*, 2490. (b) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787. (c) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2416.

- ⁵¹ (a) Huang, J.; Stevens, D. E.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674. (b) Jafarpour, L.; Huang, J.; Stevens, D. E.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 3760.
- ⁵² (a) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247. (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Organic Lett.* **1999**, *1*, 953.
- ⁵³ (a) Huwe, C. M.; Velder, J.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2542; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2376. (b) Wenz, M. *Dissertation* Technische Universität Berlin, **1998**.
- ⁵⁴ (a) Alexander, J. B.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041. (b) La, D. S.; Alexander, J. B.; Cefalo, D. R.; Graf, D. D.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720. (c) Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, S. D.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251. (d) La, D. S.; Ford, J. G.; Sattely, E. S.; Bonitatebus, P. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11603.
- ⁵⁵ (a) Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2628.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2518. (b) Schürer, S. C.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1999**, 1203. (c) Schürer, S. C.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1877. (d) Stragies, R.; Voigtmann, U. *Tetrahedron Lett.* **2000** eingereicht.
- ⁵⁶ Düttmann, H.; Weyerstahl, P. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3480.
- ⁵⁷ Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6251.
- ⁵⁸ (a) Wong, Y. C. J.; Lacombe, P.; Sturino, C. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8751. (b) Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Steerisma, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9414. (c) Pearson, A. J.; Srinivasan, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3965.
- ⁵⁹ Kociensky, P. J. "Protecting Groups" Thieme **1995**.
- ⁶⁰ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- ⁶¹ (a) Procter, G.; Ward R. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3363. (b) VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7864. (c) Lohray, B. B. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 1317.
- ⁶² Huwe, C. M. *Dissertation* TU-Berlin **1996**.
- ⁶³ (a) Sing, S. M. *Indian J. Chem. Sect. B* **1979**, 363. (b) Terao, K.; Toshimitsu, A.; Uemura, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 1837.
- ⁶⁴ Elbein, A. D.; Molneux, R. J. in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; S.W. Pelletier; Ed.; Wiley, New York, **1987**.
- ⁶⁵ (a) Trost, B. M.; Patterson, D.E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *11*, 3279. (b) Overkleeft, H. S.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 547.
- ⁶⁶ (a) Grubbs, R. H. *J. Macromol. Sci. Chem.* **1994**, *A31(11)*, 1829. (b) Schrock, R. R. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1447.
- ⁶⁷ (a) Schneider, M. F.; Lucas, N.; Velder, J.; Blechert, S.; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 257; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 257. (b) Schneider, M. F.; Blechert, S.; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 479.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 410.
- ⁶⁸ (a) Stragies, R.; Blechert, S. *Synlett* **1998**, 169. (b) Stragies, R.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179. (c) Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S.; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2628.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2518.
- ⁶⁹ (a) Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634. (b) Burke, S. D.; Chinn, K. J.; Chen, V. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8626.
- ⁷⁰ Rückert, A. *Dissertation* TU-Berlin, **1999**; Synthese von Dumetorin.
- ⁷¹ Burke, S. D.; Chinn, K. J.; Chen, V. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8626.
- ⁷² (a) Adams, J. A.; Ford, J. G.; Stamatou P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9690. (b) Harrity, J. P. A.; Visser, M. S.; Gleason, J. D.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488. (c) Harrity, J. P. A.; Visser, M. S.; Cefalo, D. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343.
- ⁷³ Stragies, R.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179.
- ⁷⁴ (a) Kaneko, C.; Sugimoto, A.; Tanaka, S. *Synthesis* **1974**, 876. (b) Johnson, C. R.; Bis, S. J.,

Tetrahedron Lett., **1992**, 33, 7287.

⁷⁵ Stragies, R. *Dissertation* TU-Berlin, **2000**.

⁷⁶ Chen, Y.; Vogel, P. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2487.

⁷⁷ (a) Ireland, R. E.; Anderson, R. C.; Badoud, R.; Fitzsimmons, B. J.; McGaarvey, G. J.; Thaisrivongs, S.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1988. (b) Gaffney, P. R. J.; Changsheng, L.; Vaman Rao M.; Reese, C. B.; Ward, J. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 17, 1355. (c) Myers, A. G.; Dragovich, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5859.

⁷⁸ Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5290.

⁷⁹ Bessodes, M.; Komiotis, D.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 579.

⁸⁰ Rutjes, F. P. J. T.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 677. und Zitat 41

⁸¹ zum Vergleich: Marion Wenz *Dissertation* TU-Berlin **1998**.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtstag: 17.03.1973
Geburtsort: Berlin
Familienstand: ledig

Schul Ausbildung:

September 1979 - Juli 1989 29. Oberschule Berlin-Köpenick
September 1989 - Juli 1991 Spezialklassen Chemie der Technischen Hochschule "Carl Schorlemmer" Merseburg, Abitur

Studium:

Oktober 1991 - Juli 1993 Grundstudium im Fachbereich Chemie der Technischen Hochschule "Carl Schorlemmer" Merseburg, Vordiplom
Oktober 1993 - Februar 1996 Hauptstudium im Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
Februar 1996 - September 1996 Diplomarbeit "Mutagenitätsuntersuchungen an o-alkylierten 4-Nitrobiphenylen" unter Anleitung von Prof. Dr. G. Boche, Diplom
November 1996 - Juni 2000 Promotion zum Thema "Anwendungen der Olefinmetathese in der Synthese von Azazuckern" unter Anleitung von Prof. Dr. S Blechert im Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin
August 1997 Teilnahme am Doktorandenkurs der Bayer AG Leverkusen
August 1998 Teilnahme am 96. Internationalen Studenten-Ferienkurs der BASF AG

Praxis:

August/September 1995 Industriepraktikum BASF AG, Abt. Pflanzenschutzforschung
Oktober 1995-Februar 1996 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg
September 1997, 1998, 1999 Lehraufträge, Praktika/Seminare für Lebensmittel- und Biotechnologen

Stipendium:

April 1997- März 1999 NaföG-Stipendium